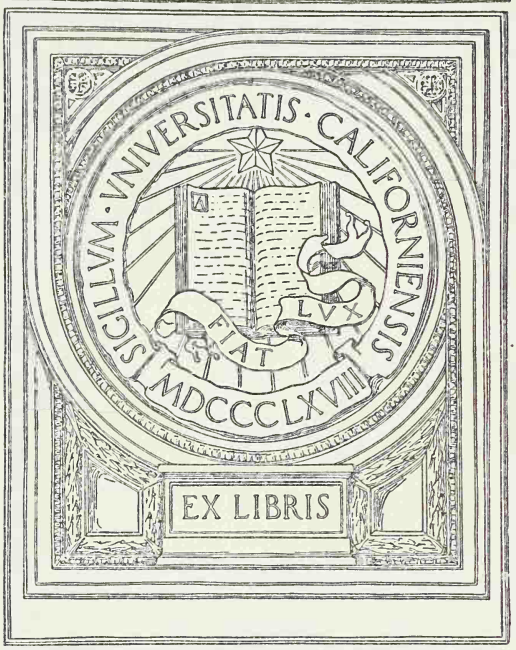
H. LABORIT

PHYSIOLOGIE HUMAINE

CELLULAIRE ET ORGANIQUE

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
MEDICAL CENTER LIBRARY
SAN FRANCISCO



Digitized by the Internet Archive
in 2012

http://archive.org/details/physiologiehumai00labo

PHYSIOLOGIE
HUMAINE
(CELLULAIRE ET ORGANIQUE)

A LA MÊME LIBRAIRIE

Collection « Agression - Réanimation - Hibernothérapie »
publiée sous la direction de H. LABORIT

Bases physio-biologiques et Principes généraux de réanimation, par H. Laborit et collaborateurs. 1958. Un volume de 274 pages avec 61 figures.

Agression et réanimation en neuropsychiatrie, par R. Coirault. 1960. Un volume de 382 pages, avec 47 figures.

Agression et réanimation en médecine interne, par P. Michon et A. Larcan. 1961. Un volume de 546 pages avec figures et tableaux.

***

Biochimie médicale, par M. Polonovski. 6e édition entièrement revisée par P. Boulanger, J. Polonovski, F. Tayeau, P. Mandel et G. Bizerte.

Fascicule I. Les constituants de la matière vivante. 1959. Un volume de 248 pages avec 31 figures.

Fascicule II. Enzymes et métabolismes. 1960. Un volume de 296 pages avec 14 figures.

Fascicule III. La cellule. Les tissus et les organes. Les humeurs. 1961. Un volume de 420 pages, avec 79 figures.

Les trois fascicules en un volume cartonné de 930 pages, avec 124 figures.

Précis d'histologie. *La cellule, les tissus, les organes,* par J. Verne. 5e édition, 1960. Un volume de 690 pages avec 408 figures.

Précis de thérapeutique et de pharmacologie, par R. Hazard. 9e édition, 1950, plus supplément 1959. 1300 + 138 pages, avec 48 figures.

Précis de physique médicale, par A. Strohl. 5e édition entièrement refondue par A. Strohl et A. Djourno. 1957. Un volume de 668 pages, avec 397 figures.

Précis de bactériologie médicale, par P. Gastinel et coll. 2e édition, 1957. Un volume de 1244 pages, avec 163 figures et 1 planche en couleurs.

Introduction biochimique a la médecine, par M. Florkin. 1959. Un volume de 778 pages avec 222 figures et tableaux.

PHYSIOLOGIE
HUMAINE
CELLULAIRE ET ORGANIQUE

PAR

H. LABORIT
Maître de Recherches
des Services de Santé des Armées

U. C. MEDICAL CENTER
SAN FRANCISCO

MASSON et Cie ÉDITEURS
Libraires de l'Académie de Médecine
120, bld. Saint-Germain, Paris-VIe
1961

Tous droits d'adaptation, de traduction, et de reproduction, par tous procédés y compris le microfilm et la photographie

© *1961, by Masson et Cie, Éditeurs Paris. réservés pour tous pays.*

(Printed in France.)

QP
34
L12p
1961

PRÉFACE

NOUS NOUS SOMMES *résolu à écrire ce précis sur la demande souvent répétée de collaborateurs et d'élèves.*

C'est avant tout avec le désir de rédiger une physiologie d'organisme, et non une succession de chapitres traitant du fonctionnement séparé de systèmes ou d'organes, que nous nous sommes mis au travail.

Trois concepts essentiels ont orienté notre exposé.

Le premier est que la matière vivante est faite de matière inanimée et que le fonctionnement d'un organisme humain ne peut être envisagé sans parcourir rapidement les paliers de complexification de la matière dont il est constitué. D'où un chapitre très court de physique atomique et le rappel des lois essentielles de la physique et de la chimie moléculaire.

Le second est que la vie nous apparaît comme l'ionisation dans la cellule de la molécule d'hydrogène apportée par les substrats. Comment cette molécule parvient à la cellule, par quels processus elle est ionisée et comment l'ion H^+ *est ensuite mobilisé puis rejeté en dehors de l'organisme, est la question que nous tentons de résoudre à chaque page. C'est la notion clef qui oriente tout ce livre.*

Le troisième consiste surtout en un mode de représentation indispensable à notre avis pour décrire des réactions d'équilibre et des systèmes autorégulés. Il s'agit d'un mode de représentation emprunté à la cybernétique. Nous avons également appliqué le plus souvent possible, les concepts et la méthodologie cybernétiques aux régulations physiologiques.

Peut-être ces trois moyens nous ont-ils conduit à écrire quelque chose de cohérent, dans lequel chaque élément travaille pour l'ensemble tout en conservant sa régulation propre. Il va sans dire que malgré la nouveauté de certaines synthèses, nous n'avons fait appel qu'à des faits classiques et bien établis. Cependant, certaines conceptions personnelles, ou certaines notions très récentes nous ont paru pouvoir apporter quelque clarté à la compréhension de certains phénomènes. Nous les avons exposées en « appendices » à la fin de chaque chapitre auquel elles se rapportent. De cette façon le lecteur peut faire la part du certain et de l'incertain, sans être privé d'un moyen de cohérence et de compréhension, même si l'intérêt de celui-ci ne devait être que mnémotechnique.

Enfin, voulant fournir un aspect dynamique de la physiologie humaine, nous avons volontairement simplifié, ou négligé même, les descriptions de techniques de Laboratoire ou d'enregistrement, dont on peut trouver facilement ailleurs l'exposé précis.

144524

Par contre, bien que nous n'envisagions qu'exceptionnellement les incidences physio-pathologiques, le lecteur se rendra compte de ce que toutes les notions exposées sont indispensables au médecin, pour lequel, en définitive ce livre a été écrit.

Les traités classiques réservent généralement une place à certaines questions que nous n'avons pas traitées. Il en est ainsi de la fatigue et de la sénescence, questions en pleine évolution qui ne peuvent se contenter d'un survol rapide. Des ouvrages spécialisés leur sont d'ailleurs entièrement dévolus. Quant à la division cellulaire et à la croissance, nous avons reculé devant la rédaction d'une revue générale sans originalité, sur des questions situées fort loin de nos préoccupations journalières et qui ne sont pas indispensables à l'intégration physiologique dynamique que nous avons tenté de réaliser.

Les mêmes craintes nous ont empêché de traiter les groupes sanguins que des ouvrages spécialisés étudient fort complètement. L'aspect plus biologique de la coagulation nous en a fait dire deux mots. Mais là encore, quand on connaît la complexité actuelle à laquelle est parvenue cette question, il serait prétentieux de vouloir en fournir dans un « Précis » une étude solide.

Nous voudrions enfin remercier tous nos collaborateurs qui ont plus ou moins participé, sinon à la rédaction du moins à l'élaboration de ce Précis. Parmi eux nous remercions tout particulièrement J. M. Jouany *et* J. Gérard *auxquels nous devons la rédaction des éléments de Chimie biologique et l'essentiel du métabolisme des glucides, et G. Laborit qui nous a beaucoup aidé dans la rédaction de la fonction ventilatoire.*

CHAPITRE PREMIER

PRINCIPES GÉNÉRAUX

A. — NOTIONS GÉNÉRALES ET MODE DE REPRÉSENTATION CONCERNANT LES SYSTÈMES AUTORÉGULÉS

C'est à un groupement de mathématiciens et de physiologistes de l'Université de Harvard que la Cybernétique doit sa naissance. N. Wiener, Rosenblueth, Warner MacCulloch, furent les initiateurs. Puis Von Neumann, Lorente de No et Goldstein vinrent compléter le groupe.

Il n'est donc pas inexact de dire que c'est de la neurophysiologie et de sa confrontation avec la physique mathématique qu'est née la Cybernétique. Mais, très tôt attirés par les problèmes des mécanismes nerveux centraux, les cybernéticiens ont en grande partie délaissé l'application des concepts par eux développés à la physiologie générale et aux régulations organiques courantes. Il nous ont cependant livré un mode de pensée et de représentation d'une grande valeur et dont nous tenterons de tirer largement profit. Ils nous permettront de poser clairement les données des problèmes dynamiques que nous aurons à résoudre, de visualiser et d'intégrer schématiquement des fonctionnements autorégulés dans la complexité desquels on risque souvent de se perdre. La représentation cybernétique appelée à devenir, croyons-nous, pour le physiologiste ce qu'est l'algèbre pour le mathématicien, fournira également à l'étudiant un moyen mnémotechnique commode et efficace.

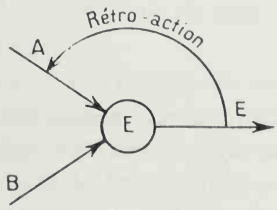


Fig. 1.

Notions générales et représentations conventionnelles. — Utilisant le système vulgarisé par Pierre de Latil nous représentons un effecteur par un cercle (*Fig.* 1); son effet (ou celui choisi parmi les effets de cet effecteur) par une flèche partant de ce cercle (E); ses facteurs par des flèches y aboutissant (A, B).

CANEVAS DU PREMIER CHAPITRE
CONCERNANT LES PRINCIPES GÉNÉRAUX SERVANT DE BASE
A LA PHYSIOLOGIE.

A. — MODE DE REPRÉSENTATION CONCERNANT LES SYSTÈMES AUTORÉGULÉS (CYBERNÉTIQUE).

B. — ÉLÉMENTS DE PHYSIQUE BIOLOGIQUE.

Les éléments

L'atome

Liaisons entre atomes.

Liaison covalente — Liaison ionique (hétéro-valente)

Molécules

Rupture des liaisons moléculaires.
(Rôle du solvant)

Les états physiques.

La théorie cinétique.
Les lois des gaz parfaits.
Phénomènes de diffusion.
Pseudo-solutions.

Dans l'eau (liquides extra-cellulaires)

Dissociation électrolytique
(homolyse)

Ions- Loi d'action de masse.
pH
Potentiel Redox.

Dans la cellule (milieu structuré).

Radicaux libres
(hétérolyse)

Réaction enzymatique.

C. — ÉLÉMENTS DE CHIMIE ORGANIQUE.

D. — ÉLÉMENTS DE CHIMIE BIOLOGIQUE.

La réaction enzymatique. — Les substrats
— Les enzymes.

Hormones
Vitamines

E. — CONVERSION DE LA MATIÈRE ET DE L'ÉNERGIE DANS L'ORGANISME VIVANT.

Matière inanimée ⇄ Matière vivante.

Si un tel système comprend un dispositif sensible aux variations de l'effet et capable de réagir selon ces variations sur un ou plusieurs facteurs, ceux-ci deviennent fonction de l'effet, lequel reste lui-même fonction du ou des facteurs qui le conditionnent.

Il s'agit donc d'une autorégulation, d'une autocorrection, car les varia-

tions de l'effet déterminées par les variations des facteurs vont en retour influencer ces derniers. Représentons sur le schéma précédent la présence de la rétroaction agissant sur un des facteurs.

Ce mécanisme permet à l'effet de se soustraire partiellement aux variations des causes qui le déterminent; il modifie, dans une certaine mesure, les variations de ses facteurs.

Le but d'un effecteur est une certaine valeur de l'effet. Si ce but est une valeur à atteindre et à maintenir, on dit que l'effecteur est à « constance ».

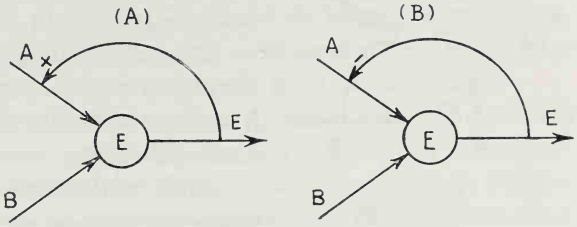


FIG. 2. — *Rétroaction positive.*

A gauche : travail en « tendance » négative; *A droite :* travail en « constance ». (Les facteurs sont supposés positifs.)

C'est le cas fréquent, mais non exclusif, des effecteurs physiologiques, comme nous le verrons (*Fig.* 2, *B*).

Si le but de l'effecteur est une valeur maximum de l'effet, jamais atteinte, pouvant même être l'infini, l'effecteur travaille en « tendance » (*Fig.* 2, *A*).

Un effet peut être « positif » ou « négatif ». De même, un facteur peut être positif ou négatif, suivant que ses variations influencent les variations de l'effet dans le même sens ou en sens contraire.

Une rétroaction peut être également positive ou négative. *Un effecteur en constance est réglé s'il est soumis à une rétroaction de signe inverse de celui du facteur, déréglé dans le cas contraire.*

Inversement, l'effecteur à tendance est sous la dépendance d'une rétroaction de même signe que celui du facteur sur lequel elle agit. Dans l'organisme, la tendance est généralement limitée à une certaine valeur. Nous en verrons un exemple avec le fonctionnement de la cellule tubulaire rénale.

Dans les schémas précédents, on voit que la rétroaction qui part de l'effet E n'ira influencer le facteur qu'avec un certain retard. C'est l'*Hysteresis*. De même, la correction apportée au facteur A ne fera sentir son action sur E qu'avec un certain retard : c'est le *retard d'efficacité*. Ces deux notions permettent de comprendre pourquoi un effecteur à constance, par exemple, maintient son équilibre autour d'une valeur idéale, jamais atteinte de façon stable, et pourquoi l'effet passe par des valeurs oscillantes.

Mais pour qu'un effet se produise, il est nécessaire que les valeurs de ses facteurs demeurent dans des intervalles de variations définis. On devine que si les variations contingentes de l'environnement entraînent des variations dans la valeur de certains facteurs et les obligent à sortir de leur domaine, l'effet ne se produira pas. On entre alors dans la physiopathologie. Mais cette courte description des régulateurs n'est autre que la description graphique du principe énoncé en 1884 par Le Chatelier qui indique que « toute variation de l'un des facteurs d'un équilibre tend à produire une variation de l'état d'équilibre dans un sens tel qu'il en résulte une variation en sens contraire

du facteur considéré ». C'est la définition même d'un effecteur travaillant en constance. C'est en définitive la loi d'action de masse que nous retrouverons à tout moment.

Régulateur et servo-mécanisme. — Les mécanismes que nous venons de schématiser sont des *régulateurs*. Leur effet a une valeur fixe grâce au « feed-back », à la boucle rétroactive. Dans le servo-mécanisme, l'effet a une valeur qui dépend d'une valeur dite de commande, extérieure au système et intervenant sur la boucle rétro-active.

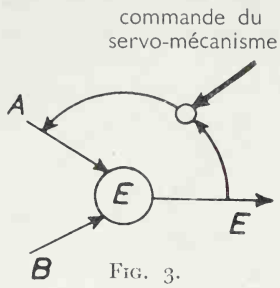


Fig. 3.

Dans le régulateur, l'effet est garanti par le feed-back contre les variations de tous ses facteurs, mais il demeure sensible à ce qui peut affecter le feed-back lui-même.

Ainsi, si l'on fixe la commande d'un servo-mécanisme on obtient un régulateur. Si nous la libérons nous avons un servo-mécanisme. Cette distinction a été bien mise en évidence par P. de Latil.

La notion d'information et de message. — La notion d'information est fondamentale en cybernétique. Wiener définit l'information comme « une suite continue ou discontinue d'événements mesurables, distribués dans le temps ». L'écriture est un mode d'information. Le message est un signal, qui peut être très élémentaire, se déroulant dans le temps, ou une succession de signaux porteurs d'une information. Les mots d' « hormone » en biologie, de « messagère chimique » invoquent déjà la notion de message.

La quantité d'information. — Un message est d'autant plus susceptible de fournir une information qu'il est moins soumis au hasard. « Or on rencontre plus facilement l'irrégulier que le régulier. L'irrégulier est fortuit, le régulier non » (Cossa).

Pour schématiser cette idée, Louis de Broglie prend l'exemple d'un télégramme transmis en morse. Les signaux formant ce télégramme correspondant à des mots et des phrases le rendent hautement improbable. Un télégraphiste frappant sans discernement des traits et des points sur son manipulateur transmettrait un message incohérent. Le message sensé, celui qui fournit de l'information, est donc un phénomène extrêmement improbable et la quantité d'information sera d'autant plus grande que la probabilité de cette suite de signaux sera plus faible.

Or, nous retrouverons ces notions d'information quand nous envisagerons le deuxième principe de la thermodynamique de Carnot-Clausius, la tendance au désordre et la notion d'entropie. Dès à présent nous concevons qu'il existe un rapport inverse entre la quantité d'information et l'entropie. L'information nous apparaîtra liée étroitement à la différenciation d'un système. Plus un effecteur organique se différencie, moins il demeure sensible à des facteurs variés, mais plus il le devient à l'égard de l'un d'eux. Sa valeur informative augmente.

Énergie de commande et énergie d'exécution. — La notion d'information vient également compléter les notions abordées précédemment, de commande et d'exécution. Il existe généralement une disproportion considérable d'énergie dépensée pour l'une et l'autre. Qu'il s'agisse d'un régulateur où une énergie de commande très faible est soustraite à l'effet en vue d'informer les facteurs des variations de cet effet, ou qu'il s'agisse d'un servomécanisme dont la commande (l'information) extérieure au système tient sous sa dépendance l'énergie d'exécution du régulateur, l'énergie de commande qui informe est généralement très faible comparée à l'énergie dépensée pour exécuter la commande. En physiologie il en est de même bien souvent. L'énergie dépensée par un nerf pour porter une commande à un muscle est infime comparée à l'énergie dépensée par ce muscle pour se contracter.

L'information enfin a besoin d'être identifiée. C'est le rôle des *détecteurs*. C'est le thermomètre qui devient un thermostat s'il détecte les variations thermiques en vue de la mise en marche d'une chaudière ou d'un réfrigérateur. Ce sont les organes baro- ou chemo-sensibles détectant les variations de pression artérielle ou du chimisme sanguin et fournissant l'information aux organes d'exécution qui s'emploieront à réguler les facteurs de ces deux effets à constance.

La notion de finalité. — Si l'anatomie étudie des formes à l'état statique, la physiologie étudie un fonctionnement dynamique. Un organisme est constitué de structures fonctionnelles partielles concourant à la fonction de l'ensemble. Chacune de ces structures se caractérise par une « action ». Or, une action pour s'accomplir a besoin d'un but. L. Couffignal a pu définir la cybernétique comme « l'art de rendre efficace l'action ». Nous constaterons plus loin que, à chaque degré d'organisation de la matière vivante : mitochondrie, microsome, cellule, organes et organisme, elle paraît échapper au deuxième principe de la thermodynamique et maintenir son niveau d'organisation contre la tendance générale au nivellement. Il semble bien que l'on puisse considérer que le caractère essentiel de l'être vivant réside dans le maintien de sa structure différenciée au sein du milieu extérieur moins organisé. Il apparaît donc là une finalité, mais une finalité qui ne fait appel à aucune force ésotérique étrangère au système organisme vivant-monde extérieur. La finalité de l'être vivant découle en définitive du principe d'équilibre de Le Chatelier. Le physiologiste aura comme objet d'étude les mécanismes qui dans l'organisme humain s'autorégulent de telle façon que l'équilibre entre microsomes, molécules nucléoprotéiques, organites intracellulaires et protoplasme se réalise, permettant le maintien de l'équilibre entre cellule et milieu extracellulaire, groupe de cellules et tissus entre eux, pour aboutir à l'équilibre entre l'organisme entier et son environnement. Mais cet équilibre même est également nécessaire pour que tous les équilibres précédents puissent être réalisés et maintenus. Et c'est ce qui rend toute description physiologique difficile car le fonctionnement d'un organe ou d'un appareil est sans signification s'il est isolé de celui de tous les autres concourant à l'équilibre physiologique global, alors que ce dernier est lui-même indispensable à l'équilibre de chaque organe, cellules, etc... envisagés en tant qu'individus particuliers.

Cette notion nous amène à considérer que la finalité de chaque élément différencié de la matière vivante coïncide avec celle de l'organisme entier. Mais aussi que chaque action spécifique d'une structure infracellulaire, d'une cellule, d'un tissu ou d'un organe, a pour but le maintien de l'équilibre de chaque élément considéré vis-à-vis de son environnement immédiat, mais au « moyen » du maintien de l'équilibre de l'organisme entier. Le but d'un fil de cuivre dans un circuit électrique peut être de conduire le courant. S'il est séparé de la source d'énergie électrique il n'en demeure pas moins fil de cuivre, sa structure ne varie pas bien que sa finalité ait disparu. Un organisme vivant par contre, qui ne réalise plus sa finalité, est un cadavre. Sa structure disparaît avec la disparition de l'action finalisée.

En résumé, la méthodologie cybernétique que nous venons de schématiser nous permettra :

— de poser correctement et graphiquement les données d'un problème et d'en exprimer clairement la solution.

— d'intégrer des corrélations dont la complexité rend souvent la synthèse difficile et d'en suivre les conséquences plus ou moins lointaines.

— de nous mémoriser simplement ces mêmes corrélations.

— de préciser la finalité interne des systèmes dynamiques rencontrés à chaque échelon de complexification de la matière vivante, finalité sans laquelle la physiologie n'a plus de sens.

B. — ÉLÉMENTS DE PHYSIQUE BIOLOGIQUE

Le caractère le plus fondamental de la matière vivante est sans doute son *organisation*. Toutes les régulations ont comme résultat le maintien de cette organisation au sein d'un milieu moins organisé. Mais comme la matière vivante est constituée des mêmes éléments que la matière inanimée, il semble logique de rappeler succinctement la nature de la matière en général. Il est en effet difficile de comprendre la signification des régulations physiologiques de l'organisme si l'on en ignore les facteurs moléculaires et atomiques.

Nous verrons également que les êtres hautement organisés peuvent être considérés essentiellement comme des *machines à ioniser les molécules d'hydrogène*, phénomène dont elles tirent l'énergie nécessaire au maintien de leur organisation en la dégradant sous forme de chaleur et de travail. Toutes les régulations organiques vont ainsi aboutir à maintenir l'approvisionnement cellulaire en molécules d'H_2 et à assurer l'élimination hors de l'individu des ions H^+ et des électrons. Toute la physiologie organique va être centrée autour d'un phénomène s'accomplissant à l'échelle d'observation de l'atome. Elle est donc pratiquement incompréhensible dans l'ignorance de la structure de ce dernier.

I. — LES CORPS SIMPLES

La forme la plus simple à laquelle on peut réduire la matière a progressivement changé avec l'accroissement de la puissance des techniques d'analyse de la matière.

Un corps simple comme l'oxygène est l'unique composant de l'ozone ou bien se combine à d'autres corps liquides ou solides, mais certaines propriétés invariables permettent d'en reconnaître la présence dans toute ses formes simples ou composées. C'est cette invariabilité de certains caractères comme la masse atomique qui a permis à Mendelejeff de classer une centaine de corps simples ou éléments.

Mais la puissance des moyens d'investigation de la matière permit bientôt d'explorer le substratum des caractéristiques de l'élément, l'atome. En effet, actuellement le nombre d'éléments vraiment « simples » se ramène à quelques unités : les électrons, les neutrons, les protons, pour ne citer que les plus connus.

L'atome.

On admet qu'il se compose d'un noyau central chargé positivement autour duquel gravite un certain nombre d'électrons, l'ensemble formant un système analogue à un système planétaire.

L'atome est électriquement neutre. L'électron ayant une charge négative, les charges positives du noyau doivent équilibrer les charges électroniques. Or, les physiciens admettent schématiquement l'existence de quatre particules dans le noyau :

— Le proton, chargé positivement.

— Le neutron, particule non chargée et de masse identique au proton.

— L'électron négatif ou négaton, identique à ceux gravitant autour du noyau.

— L'électron positif ou positon, de charge égale au précédent mais de signe contraire.

La masse de l'électron est très petite, pratiquement négligeable. Toute la masse de l'atome est donc contenue dans le noyau.

Les électrons, par leur situation périphérique, vont être responsables des affinités et des propriétés chimiques des éléments, alors que le noyau est le facteur conditionnant la masse atomique.

De ce fait, la valence en particulier est directement liée à la structure électronique superficielle de l'atome. En ce qui concerne le noyau, certains éléments du tableau de Mendelejeff, dont les noyaux sont instables, sont capables de se transformer en éléments plus simples avant de donner naissance à des formes plus stables. Ces transformations sont la cause de la radioactivité (Becquerel et les Curie). Cette désintégration est accompagnée

d'émissions d'électrons (rayons β.) de charges positives (rayons α.), de rayonnement de très courte longueur d'onde (Rayons X ou rayons γ).

Dans les phénomènes chimiques de la vie, les phénomènes nucléaires ne sont pas en cause car il faut une énergie considérable pour provoquer la désintégration des noyaux. Par contre, le rôle des électrons périphériques est à la base de tous les phénomènes vivants.

Atomes excités et ions. — C'est Bohr qui introduisit la théorie quantique dans l'étude structurale de l'atome.

Les électrons périphériques décrivent des trajectoires autour du noyau; Bohr pensait qu'elles étaient *circulaires* (*Fig.* 4).

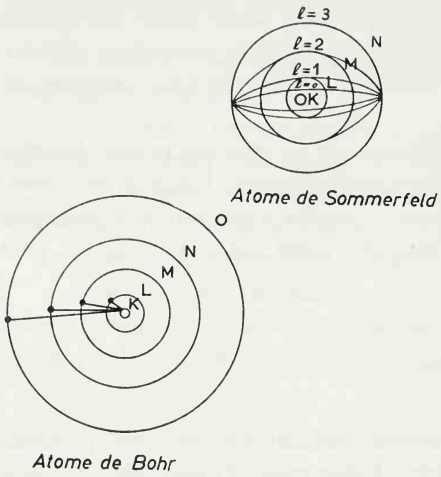


FIG. 4.

L'énergie d'un électron dépend de la distance qui sépare son orbite du noyau. Si cette distance est petite, l'électron proche du noyau, son énergie est faible. C'est l'inverse quand il s'en éloigne. Mais cette distance n'est pas quelconque, elle est définie. Quand l'atome ne reçoit ni n'émet d'énergie, il est dans un état *stationnaire*.

Dans cet état, on rencontre à partir du noyau une zone K qui peut contenir deux électrons, puis une zone L qui peut en recevoir huit, la zone M dix-huit, etc....

Si l'on fournit de l'énergie à un atome (calorique, électrique ou autre) l'électron ne s'éloigne pas progressivement du noyau mais il *saute* d'une orbite plus proche sur une orbite plus éloignée du noyau. Il a donc gagné, ce faisant, une certaine « quantité d'énergie ». L'énergie acceptée par un atome ne peut donc l'être que de façon *discontinue*. Il restituera l'énergie qu'on lui a communiquée si l'électron déplacé revient sur son orbite d'origine mais il ne pourra le faire également que de façon quantifiée. Il émettra une radiation dont la longueur d'onde dépend des deux zones entre lesquelles s'est effectué l'échange électronique. On comprend que l'analyse des spectres d'émission d'un élément permette d'en caractériser les détails de structure.

Quand un atome est dans son état fondamental, ses électrons siègent sur les orbites les plus proches du noyau, correspondant au niveau le plus bas d'énergie. Si par suite d'un apport d'énergie un électron passe de son orbite normale à une orbite plus périphérique, l'atome, dont l'énergie s'est accrue, est dit « excité ». La distribution électronique s'est enrichie dans la périphérie et l'atome est ainsi devenu plus apte à entrer en réaction, la probabilité des chocs entre systèmes électroniques de deux atomes étant augmentée.

Un électron peut quitter un atome si l'apport énergétique est un rayonnement dont la longueur d'onde est suffisamment basse. L'atome qui a *perdu* un ou plusieurs électrons, qui a perdu de ce fait une ou plusieurs charges

négatives, s'est ionisé. Il est devenu *ion positif* puisqu'il ne possède plus suffisamment de charges négatives pour équilibrer la charge positive du noyau. Si au contraire un atome s'enrichit d'un ou plusieurs électrons, sa charge négative augmente et il devient un *ion négatif.*

Nous n'insisterons pas sur la théorie de Sommerfeld qui attribue aux trajectoires électroniques une forme elliptique et les définit par le rapport entre $\frac{\text{grand axe}}{\text{petit axe}}$ de ces ellipses. Le grand axe est équivalent au diamètre de l'orbite circulaire de Bohr. Il est caractérisé par le nombre dit quantique principal : n.

Le petit axe fait appel à un nouveau nombre l, lui aussi quantifié car ce petit axe ne peut varier également que par sauts. Le petit axe est caractérisé par le rapport $\frac{n}{l+1}$.

Pour une couche (conception de Bohr) N par exemple (4e couche $n = 4$) dans le petit axe (conception de Sommerfeld) l pourra prendre quatre valeurs différentes (car l'ellipse peut avoir une excentricité variable) chaque valeur définissant une sous-couche. l est le nombre quantique azimutal. Il pourra prendre les valeurs O pour la couche K, 1, 2, 3, 4, etc... pour les autres.

Un troisième nombre quantique m définit la couche élémentaire de l'électron. Il est lié, dans le cas où l'atome se trouve dans un champ magnétique, à l'orientation de son orbite par rapport au champ.

Par contre, il est important de savoir que l'électron tout en tournant autour du noyau tourne aussi sur lui-même. Son énergie n'est pas la même s'il tourne sur lui-même dans le sens de sa rotation autour du noyau ou en sens inverse. Ce mouvement, caractérisé par un nombre quantique de giration s'appelle le « spin ».

Cependant, la mécanique ondulatoire de de Broglie, perfectionnée par Schrödinger et Dirac, remplace les orbites électroniques par la notion de zones de plus grande probabilité de présence pour les électrons. L'atome se présente ainsi avec un noyau entouré d'un nuage d'électrons en mouvements incessants, non localisés en certaines régions de l'espace, mais y assurant une densité de répartition constante en moyenne dans le temps et l'espace, en certaines régions qui correspondent aux nombres quantiques. Cette conception d'une distribution réglée par une loi de probabilité se prête à un traitement mathématique rigoureux.

Principe d'exclusion de Pauli. — Si, à l'état fondamental correspondant au minimum d'énergie du système électronique de l'atome, les électrons étaient situés à la distance minima du noyau, certains faits seraient difficilement explicables avec des atomes aussi petits.

Pauli a précisé que la distribution électronique était plus large en posant le principe d'exclusion qui postule qu'il ne peut y avoir deux électrons ayant les mêmes nombres quantiques. L'un des quatre nombres au moins doit varier d'un électron à un autre.

C'est ainsi que les deux électrons ayant la même trajectoire, c'est-à-dire possédant trois nombres quantiques identiques, doivent différer par leur spin.

Prenons l'exemple de la couche K. Le nombre quantique principal est $n = 1$ puisque $l + 1 = n$; dans ce cas l, ou nombre quantique azimutal, doit être égal à O et m également. Seul peut varier s, le spin; il n'y a donc sur

cette couche que deux électrons possibles et ils ont chacun un spin inverse : ils sont dits anti-parallèles. Un groupe de deux électrons appariés, c'est-à-dire de spin inverse, sont dits occuper la même « case » et forment un « couple ». Dans certains cas il n'y a qu'un électron par case, cet électron est dit « célibataire », ce qui le rend apte à former une union avec un électron célibataire de spin opposé appartenant à un autre atome.

Propriétés magnétiques. — Les électrons, particules d'électricité négative se déplaçant sur leur orbite, sont l'équivalent d'un courant électrique. Or, un champ magnétique agit sur un courant électrique ou sur un aimant. Ces aimants électroniques sont qualifiés par leur moment qui résulte du déplacement orbital, de l'effet de la variation de vitesse de l'électron ou effet cinétique, de son spin. Les deux premiers sont négligeables; l'effet de spin au contraire est *paramagnétique* : il tend à attirer la matière. L'oxygène, le sodium, le potassium sont paramagnétiques. Il faut, pour qu'un atome ou une molécule soit paramagnétique, qu'il contienne des électrons non appariés ou célibataires.

Les échanges d'énergie dans la matière. — Un atome peut recevoir de l'énergie sous forme calorifique, chimique, électrique, de rayonnement. La façon dont il la restitue dépend de la nature de l'agent excitant, et de l'intensité de l'énergie d'excitation.

L'interprétation quantique de la structure de l'atome permet d'exprimer les possibilités de transformation de l'énergie dans la matière et les équivalences qui s'y produisent.

Si l'on admet que l'énergie de rayonnement est transportée sous forme de grains hypothétiques, les photons, chacun d'eux transporte un quantum d'énergie w dont la valeur s'exprime par la relation $w = hf$, h étant la constante universelle de Planck, f la fréquence de la radiation.

Si la longueur d'onde de cette radiation est suffisamment basse, cette énergie est capable d'expulser un électron d'un atome (ionisation) à une vitesse v telle que :

$$hf = \frac{1}{2} mv^2 \quad (m = \text{masse de l'électron}).$$

L'énergie photonique a été transformée en énergie électrique (effet photoélectrique). Mais ce courant électronique provoque l'apparition d'une différence de potentiel : V et l'on peut écrire :

$$eV = \frac{1}{2} mv^2 = hf. \quad (e = \text{charge de l'électron}).$$

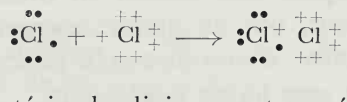
De même, si sous l'influence de w une réaction chimique se produit, le quantum aura rendu la molécule apte à entrer en réaction et il existe une relation entre le nombre de calories q correspondant à la transformation de la molécule et w : $w = Jq$ (J étant l'équivalent mécanique de la calorie).

On a donc finalement : $hf = \frac{1}{2} mv^2 = eV = Jq$.

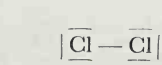
La combinaison chimique. — Nous avons vu que les rapports entre les atomes se font par l'intermédiaire des électrons de la couche externe. Rappelons que l'atome, par perte d'électron, devient un ion positif et par gain d'un électron devient un ion négatif. Au premier type d'atome on donne le nom de métaux, au second celui de métalloïdes.

Les liens de valence sont assurés entre les atomes par des couples d'électrons, chaque couple correspondant à une unité de valence. Si deux atomes constituent une association assez stable, ils constituent une substance définie qui se présente sous forme de *molécule*. La molécule, pour être vraiment stable, doit avoir chacun de ses atomes entouré de huit électrons, ce qu'on appelle un octet, sauf pour l'hydrogène qui se contente de deux électrons dans la couche K. Le fait pour un atome d'apparier un de ses électrons à un autre atome ne le prive pas obligatoirement de cet électron. Le couple d'électrons ainsi formé s'appelle un doublet. L'octet est donc formé de quatre doublets.

a) **Liaison covalente.** — Si nous représentons les électrons de valence par des points et des croix, on obtient le schéma suivant de la formation d'une molécule Cl_2 à partir de deux atomes de Cl.

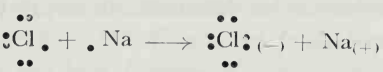


On voit qu'elle caractérise les liaisons entre métalloïdes. Une liaison de ce type est dite par covalence. Chaque atome de Cl dans la molécule de Cl_2 a ainsi son octet. La liaison représentée par un trait dans les formules développées est équivalente à un doublet. On peut même remplacer par un trait une paire d'électrons. La formule précédente devient ainsi :



Il est important de préciser que les électrons ne peuvent être mis en commun que s'ils ont un spin inverse, s'ils sont antiparallèles, sans quoi les atomes se repoussent. Les électrons perdent dans la molécule leur individualité d'origine, leur appartenance à un noyau donné. Ils échangent sans cesse leur rôle et leur place et renforcent la liaison entre les deux noyaux qui peuvent ainsi se rapprocher. Ce phénomène donne naissance à ce que Heitler et London appellent « énergie d'échange ».

b) **Liaison hétérovalente.** — Dans ce cas, la liaison est assurée entre un métal et un métalloïde. Au moment de la rupture, un atome cédera un ou plusieurs électrons à son partenaire, celui-ci acquérant une charge négative alors que le donneur acquiert une charge positive. Nous pouvons donner, comme exemple de liaison par hétérovalence, le chlorure de sodium.



c) **Les deux modes de rupture des liaisons.** — La rupture d'une liaison de covalence peut affecter le couple d'électrons qui l'assure :

— Soit par une redistribution équitable entre les deux fragments qui

résultent de la scission de la molécule qui reprennent chacune l'électron apporté par les atomes liés précédemment : c'est l'homolyse.

— Soit que le couple d'électrons reste entier avec un seul des fragments : C'est l'hétérolyse.

Dans le premier cas (homolyse), chaque fragment garde sur l'atome de liaison un électron célibataire. Si ce fragment avait tous ses autres électrons couplés, l'atome qui le porte est entouré d'un octet incomplet. Il est paramagnétique et doué d'une grande réactivité.

Le type en est la rupture de la molécule d'hydrogène qui a tant d'importance en biologie :

$$H : H \longrightarrow H. + .H.$$

Quand l'homolyse se produit sur une molécule polyatomique, elle produit des radicaux libres, toujours caractérisés par un électron célibataire.

$$\begin{array}{c} R^1 \quad r^1 \\ R^2 - A - B - r^2 \\ R^3 \quad r^3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} R^1 \quad r^1 \\ R^2 - A. + .B - r^2 \\ R^3 \quad r^3 \end{array}$$

Atome libre. — Il peut être obtenu en dissociant une molécule du corps simple correspondant, par un apport énergétique suffisant. L'atome ainsi libéré est souvent activé, c'est-à-dire qu'il possède une activité chimique qui ne se manifestait pas sous forme moléculaire.

Si l'atome possède un nombre impair d'électrons, il est nécessairement paramagnétique comme c'est le cas pour H. Mais un atome pair commun, l'oxygène, peut être aussi paramagnétique comme sa molécule : O_2. En effet, on doit écrire la molécule :

$$:\ddot{O}:\ddot{O}: \quad \text{ou} \quad |\bar{\ddot{O}} - \bar{\ddot{O}}|$$

Chaque atome est donc entouré d'un septet et porte un électron célibataire. La molécule est un « biradical » car elle résulte de l'association de deux atomes d'oxygène possédant chacun deux électrons célibataires, du fait de l'inversion du spin de l'un d'eux.

II. — ACTION DU SOLVANT

On peut se demander pourquoi une liaison se rompt de façon homolytique donnant naissance à des radicaux libres, ou hétérolytique donnant naissance à des ions.

Les réactions homolytiques se font plutôt en phase gazeuse ou en solution dans des solvants non polaires, les réactions hétérolytiques dans des solvants polaires (eau, alcool, etc...).

Molécules polaires. — On entend par *molécules polaires* un ensemble de deux charges (dipôles) $+ m$ et $- m$, égales et de signes contraires placées à une distance : d. Le moment dipolaire est représenté par $\vec{\mu} = md$.

$\vec{\mu}$ est un vecteur dirigé dans l'axe du dipôle dans le sens de $-m$ vers $+m$. Il y a donc dissymétrie dans la répartition de l'électricité (positive d'un côté, négative de l'autre). C'est le cas pour la molécule d'eau, qui possède ainsi un moment électrique. Les interactions entre les molécules d'un tel solvant et les radicaux sont peu importantes, par contre il apparaît entre les molécules des pôles du solvant et les ions des attractions électrostatiques ion-dipôle. Autour de chaque ion s'agglomèrent des molécules du solvant, l'extrémité positive tournée vers l'anion, l'extrémité négative vers le cation. C'est le phénomène de la *solvatation.* Dans une telle solution une molécule se dissocie donc plus facilement en ions qu'en radicaux. *L'eau est, pour cette raison, appelée un liquide ionisant* (*Fig.* 5).

Dans le cas de H_2O, on peut admettre que le cation par suite de son déficit en électrons jouera le rôle d'accepteur vis-à-vis de deux doublets solitaires attachés à l'oxygène, tandis que l'anion serait attaché à la molécule d'eau par une liaison hydrogène.

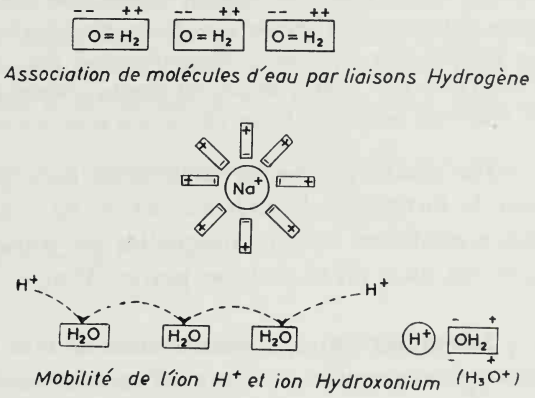


FIG. 5.

Le rôle de donneur d'électrons que joue l'oxygène de la molécule d'H_2O sera d'autant plus grand que la charge positive du cation sera plus élevée. Un petit rayon permettra au cation d'approcher davantage le doublet de l'oxygène. Dans la série des alcalins par exemple, l'hydratation est faible pour le potassium dont le rayon dépasse un Angström, alors que les sels de sodium fournissent des hydrates. Cette hydratation du sodium est d'une importance fondamentale dans les mouvements de cet ion dans l'organisme qui correspondent à des mouvements parallèles de l'eau. Toute déperdition de sodium s'accompagne de perte d'eau, toute rétention de rétention d'eau (*Fig.* 47).

De même l'ion H^+, le plus léger de tous les ions, exerce un champ électrique puissant qui lui permet de s'hydrater facilement et en conséquence de s'alourdir en ralentissant sa mobilité. L'ion H^+ est toujours associé à une molécule d'eau, l'ensemble réalisant l'ion *Hydronium-H_3O^+*. La mobilité très grande de l'ion H^+ s'interprète ainsi par le passage très rapide de l'ion H^+ d'une molécule d'eau à une molécule voisine (*Fig.* 5).

Mais à *l'intérieur des cellules*, certains auteurs considèrent actuellement que l'eau est dans un état analogue à la glace, c'est-à-dire structuré autour des molécules. Si cette notion est exacte, elle a des conséquences considérables (Szent-Györgyi). En effet, si les molécules excitées ont un rôle primordial à jouer dans les combinaisons chimiques, en réalité on se demande comment cette action est possible car leur énergie d'excitation se dissipe dans un temps très court (10^{-8} seconde environ), après lequel l'électron retourne à son niveau énergétique originel. Il peut arriver que cet électron excité renverse le sens de son spin et se trouve alors en état de triplet. Cette inversion du spin

lui interdit le retour à son niveau quantique de départ suivant le principe d'exclusion de Pauli. C'est l'énergie cinétique des collisions thermiques qui dissipe son énergie. Si l'on veut alors étudier cet état de triplet il faut protéger l'électron excité de l'agitation thermique. On y parvient expérimentalement en enfermant les molécules excitées dans un milieu rigide tel que l'azote liquide, le glycérol congelé, etc... Il est probable que l'eau structurée intracellulaire joue vis-à-vis des électrons excités un rôle de protection analogue, rendant la vie du triplet plus stable, ses chances de réactions plus grandes.

De nombreux faits inexpliqués deviennent ainsi compréhensibles. Pour n'en citer qu'un exemple, l'attraction des dipôles de l'eau pour le sodium permet de comprendre pourquoi c'est le potassium, peu hydraté, qui est l'ion intracellulaire et pourquoi la pénétration du sodium dans la cellule est capable de perturber l'eau structurée. « Si la régularité des structures de l'eau est importante pour la vie, alors la présence de sodium en plus grande quantité est incompatible avec elle » (Szent-Györgyi). Par ailleurs, les propriétés paramagnétiques de l'oxygène « font qu'il n'est pas un simple accepteur d'électrons, mais qu'il peut harmoniser la réactivité des molécules en vue de son approvisionnement final en électrons ».

De toutes façons de nombreux faits poussent à admettre actuellement que la formation de radicaux libres est à la base des réactions enzymatiques intracellulaires au sein desquelles les transferts électroniques se font le plus souvent un à un et non par paires (Voir p. 47 et p. 85).

Dissociation. — Nous venons de voir que du fait de son état dipolaire l'eau était capable de dissocier les sels que l'on y dissout en ions, c'est-à-dire en atomes ou groupes d'atomes chargés électriquement. Une molécule de ClNa dissoute dans l'eau va se dissocier en un ion Cl^- chargé négativement et en un ion Na^+ chargé positivement. Debye a montré qu'un liquide est d'autant plus ionisant que son moment dipolaire est plus élevé. En effet, deux charges électriques de signes contraires e, e' placées dans le vide s'attirent avec une force (F) qui est inversement proportionnelle au carré de la distance (d) qui les sépare :

$$F = \frac{ee'}{d^2}.$$

Si au lieu du vide ces charges sont placées dans un milieu quelconque, ce milieu va s'opposer à leur réunion. Cette opposition est appelée « constante diélectrique » et la formule précédente devient :

$$F = \frac{1}{K}\frac{ee'}{d^2} \qquad K = \text{constante diélectrique.}$$

Plus cette constante est forte, plus l'attraction entre les charges sera faible. K est très élevée pour l'eau.

Dissociation électrolytique. — Du fait de l'existence d'ions positifs et négatifs dans une solution d'électrolytes, cette solution conduit le courant électrique. L'ion qui va à la cathode est chargé positivement : c'est un « cation ». Le nombre de charges positives élémentaires du noyau non équilibrées

par des charges électroniques négatives est égal à sa valence : Na^{+}, Ca^{++}, Fe^{+++}. On appelle « anion » le reste de la molécule qui transporte un nombre de charges électriques négatives élémentaires égal à sa valence, vers l'anode. L'ensemble des charges positives et négatives est électriquement neutre. Le rapport entre le nombre de molécules dissociées et le nombre total de molécules est le « degré de dissociation », lequel peut être : 1 si la dissociation est totale.

Loi d'action de masse. — *Si deux corps réagissent l'un sur l'autre, leur vitesse de réaction, toutes choses égales par ailleurs, est proportionnelle à leurs concentrations.* $v = K.c.c'$. v = vitesse de réaction, c'est-à-dire la quantité de corps formé pendant l'unité de temps. K est une constante ou facteur de proportionnalité. c et c' les concentrations des corps réagissant, exprimées par le nombre de molécules-grammes par litre. En mélangeant de l'acide sulfurique et de la soude on constatera que plus les solutions sont concentrées plus la quantité de substance produite dans le même temps est grande, donc plus la vitesse de réaction est élevée.

Or, en biologie la plupart des réactions sont réversibles et peuvent s'écrire :

$$[AB] \underset{2}{\overset{1}{\rightleftarrows}} [A]\,[B].$$

Cela signifie que lorsque dans le sens 1 une certaine partie des molécules AB ont donné naissance à des molécules A et B, la réaction s'arrête et qu'elle s'effectue alors en sens inverse dans le sens 2, de sorte qu'on arrive à un état d'équilibre. On peut donc définir une vitesse V_1 relative à la réaction dans le sens 1 et V_2 relative à la réaction dans le sens 2. Lorsque la réaction s'arrête :

$$V_1 = V_2.$$

On peut donc écrire $V_1 = K_1\,[AB]$ (K_1 = constante) et $V_2 = K_2\,[A]\,[B]$ (K_2 = constante).

A l'équilibre $K_1\,[AB] = K_2\,[A][B]$ on obtient ainsi l'expression de la loi d'action de masse :

$$\frac{[A]\,[B]}{[AB]} = \frac{K_1}{K_2} = Ka.$$

Il ne s'agit là, comme on peut le remarquer, que d'un cas particulier du principe général de Le Chatelier, d'une véritable autorégulation physico-chimique.

Application à la constante de dissociation de l'eau. — On peut écrire :

$$H_2O \rightleftarrows H^{+} + OH^{-}$$

et $\dfrac{[H^{+}]\,[OH^{-}]}{[H_2O]} = K$ constante de dissociation de l'eau.

D'où $[H^{+}]\,[OH^{-}] = K\,[H_2O]$.

Mais comme le degré de dissociation de l'eau est très faible on peut con-

sidérer comme négligeables les variations de la concentration en molécules H_2O non dissociées. Donc :

$$[H^+]\,[OH^-] = Ko.$$

La conductivité électrique a permis de montrer que :

$$[H^+]\,[OH^-] = 10^{-14} = Ko.$$

et que $$[H^+] = [OH^-] = 10^{-7}.$$

La dissociation de l'eau dépend de la température. Elle augmente avec l'élévation thermique.

Le pH. — *Un acide* est une substance qui libère des ions hydrogène (protons) en solution et dont l'hydrogène peut être déplacé par un métal quand un sel est formé. L'ion hydrogène est un proton, donc chargé positivement.

Une base est une substance capable de fixer un proton et qui réagit avec un acide pour donner un sel et de l'eau.

Un sel est un composé qui apparaît quand l'hydrogène d'un acide est remplacé par un métal.

Sörensen a proposé d'exprimer la concentration en ions hydrogène par le logarithme négatif de cette concentration, « le pH ».

$$pH = \log.\frac{1}{[H^+]} \qquad \text{ou} \qquad pH = -\log.[H^+].$$

Puisque dans l'eau la concentration en ions H^+ est égale à celle en ions OH^-, on la dit neutre. Un pH plus bas que 7 indique une concentration en ions H^+ plus grande que dans l'eau. Elle est dite acide et d'autant plus acide que le pH est plus bas. C'est l'inverse quand le pH est plus grand que 7 et la solution est dite alcaline. Le produit des concentrations en ions H^+ et OH^- reste toujours 10^{-14}.

La définition du pH exprime donc d'une façon commode, grâce à la notation logarithmique, la quantité d'ions H^+ libres dans une solution.

On ne doit pas confondre le pH ou *acidité ionique* avec l'acidité totale en rapport avec le nombre d'ions H^+ existants, libres ou combinés à des anions en molécules non dissociées.

Deux solutions, l'une d'acide chlorhydrique, l'autre d'acide acétique, peuvent avoir même acidité totale. N'ayant pas la même dissociation, le nombre d'ions H^+ libres ne sera pas le même pour les deux : leur pH différera.

Le pH de l'acide chlorhydrique sera plus bas que celui de l'acide acétique car il possède plus d'ions H^+ dissociés. C'est un *acide fort*, l'acide acétique est un acide plus faible.

En résumé, il existe donc *deux notions distinctes*.

1° Un corps peut être acide ou base suivant que, par rapport à l'eau (où la quantité d'ions H^+ est égale à celle d'OH^-) il est capable de libérer

ou de fixer des protons, créant ainsi un déséquilibre en faveur des charges négatives ou positives.

2° Le pH d'un corps dépend de la quantité de protons qu'il est susceptible de libérer ou de fixer et dépend donc de ses possibilités de dissociation.

Constante de dissociation. — Les électrolytes à même concentration moléculaire sont inégalement dissociés. On appelle électrolytes forts ceux qui le sont beaucoup, électrolytes faibles ceux qui le sont peu.

Or, dans une solution d'électrolytes un équilibre existe entre les molécules dissociées et les ions qu'elles peuvent donner, équilibre régi par la loi d'action de masse.

$$AB \rightleftharpoons A^- + B^+.$$

Ce qui permet d'écrire, nous le savons :

$$\frac{[A^-][B^+]}{[AB]} = K.$$

K est appelée « constante de dissociation » pour une température donnée et un solvant donné. Elle ne dépend pas de la concentration puisque, à l'état d'*équilibre* entre ions et molécules non dissociés, toute variation de concentration du premier membre entraîne immédiatement une variation équivalente des concentrations du second. Elle dépend de la seule nature de l'électrolyte. On la mesure par la conductivité électrique de la solution.

La notion du pKa. — En solution dans l'eau, les ions d'un sel acquièrent une grande mobilité du fait de la haute constante diélectrique de l'eau (voir p. 16). Un acide et une base forte sont complètement dissociés alors que les acides et les bases faibles le sont partiellement.

La loi d'action de masse nous permet d'écrire :

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

et

$$\frac{[H^+][A^-]}{[HA]} = Ka = \text{constante}$$

en tirant $[H^+] = Ka \frac{[HA]}{[A^-]}$.

Prenons le logarithme négatif de chaque membre :

$$-\log[H^+] = -\log Ka - \log \frac{[HA]}{[A^-]}.$$

Mais par définition $-\log[H^+] = pH$ et nous posons $-\log Ka = pKa$. Or, $-\log \frac{[HA]}{[A^-]} = \log \frac{[A^-]}{[HA]}$. D'où nous pouvons écrire :

$$pH = pKa + \log. \frac{[A^-]}{[HA]}.$$

Cette formule est intéressante car lorsqu'on ajoute un sel d'acide faible à cet acide faible, la dissociation de l'acide est diminuée du fait de la loi d'ac-

tion de masse puisque l'équilibre sera déplacé vers HA. En effet, le sel alcalin sera fortement dissocié puisque la base sera forte.

La quantité d'acide sous forme non dissociée augmente, et la concentration de l'anion en solution devient approximativement égale à celle du sel dissous puisque dans le mélange la concentration en A^- provient surtout du sel dissous. Si nous appliquons la dernière équation, nous pouvons remplacer le terme représentant la concentration anionique $[A^-]$ par celui de la concentration en *sel* et la concentration de l'acide peut être considérée comme approximativement égale à l'acidité totale.

L'équation devient alors : $pH = pKa + \log. \frac{sel}{acide}$.

Cette équation est connue sous le nom d'Henderson-Hasselbach pour les solutions tampons. Quand il y a égalité entre les concentrations en sel et en acide, le logarithme de 1 étant zéro, le pH est alors égal au pKa.

Systèmes tampons. — Le système le plus commun est le mélange du type précédent, c'est-à-dire d'un acide faible et d'un de ses sels d'une base forte.

Introduisons un acide fort, HCl par exemple, dans un mélange de CO_3H_2 (faiblement dissociable) et de CO_3HNa, lequel est dissocié en CO_3H^- et Na^+. HCl, lui, est entièrement dissocié en Cl^- et H^+. Les ions Cl^- vont s'unir aux ions Na^+ donnant $NaCl \rightleftharpoons Cl^- + Na^+$. Les ions H^+ s'uniront à CO_3H^- donnant CO_3H_2, mais CO_3H_2 est peu dissociable. La concentration en ions H^+ augmentera peu. Le pH restera stable.

Par contre, si on ajoute au même milieu une grande quantité de HCl, tous les ions CO_3H^- s'étant unis à des ions H^+ provenant de la dissociation de HCl, les ions H^+ en excès abaisseront le pH de la solution. Il y a donc une zone de pH dans laquelle les mélanges tampons sont efficaces, comme le montre la courbe de neutralisation d'un acide faible par une base forte (*Fig.* 44)

Nous devons cependant préciser que, même pour un *acide fort* considéré comme complètement dissocié, la concentration en ions H^+ est souvent plus faible que celle que laisserait prévoir l'acidité totale. Cela vient du fait qu'à haute concentration les attractions électrostatiques entre les ions porteurs de charges opposées limitent l'activité ionique. Un certain nombre d'ions H^+ ne sont donc pas libres d'agir à tout moment. Quand on dilue un acide fort, le pH se rapproche de l'acidité totale car les distances interioniques s'accroissant, les interférences entre les ions décroissent.

Puisque le pH mesure les ions hydrogène libres d'agir on doit le définir plus exactement :

$$pH = -\log \text{ (activité de l'ion Hydrogène)}.$$

Dans ce cas, pour un acide faible le pKa est désigné pK'a.

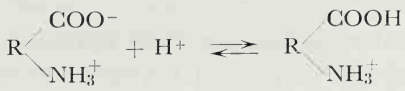
Les Ampholytes. — Ce sont des substances organiques ou inorganiques contenant dans la même molécule des groupements acides et des groupements basiques. De ce fait, ils peuvent soit donner soit prendre les ions hydrogène,

suivant les conditions où ils sont placés. Avec les acides ils se comportent comme une base, avec les bases comme un acide.

Les acides aminés sont des ampholytes, autrement dit des Zwitterions ou ions mixtes, quand ils sont à leur point de neutralité électrique appelé point iso-électrique, ou iso-électrique pH.

Selon Brönsted en effet, un acide aminé en solution peut être considéré comme résultant du transfert d'un proton du groupe carboxyle sur le groupe NH_2.

COO^- peut accepter un proton et fonctionne comme une base. On peut représenter ainsi sa dissociation :



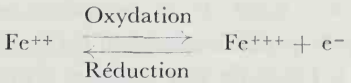
La dissociation du radical NH_3^+ considéré comme acide peut en effet céder un ion H^+ :

Potentiels d'oxydo-réduction et le RH_2.

Nous venons d'étudier les variations de concentration de l'ion H^+. Nous devons maintenant envisager celles de la concentration en électrons, toutes deux capables d'engendrer une force électromotrice. C'est celle-ci qui, dans les deux cas, est utilisée dans la mesure.

Avant de parler du potentiel d'oxydo-réduction d'un système, précisons d'abord ce qu'il faut entendre par oxydation et réduction.

Initialement, une réduction exprimait la combinaison avec l'hydrogène et une oxydation une combinaison avec l'oxygène. Actuellement il faut considérer qu'un agent « réducteur » donne ses électrons comme l'hydrogène, tandis qu'un oxydant peut prendre des électrons. Le passage par exemple du fer ferreux, divalent (c'est-à-dire avec seulement deux charges positives) en fer ferrique trivalent (c'est-à-dire avec trois charges positives soit un électron en moins du précédent) est une oxydation puisqu'il y a perte d'un électron. L'inverse est une réduction (fig. 15).



Si l'on plonge dans un milieu un métal inerte comme une électrode de platine poli, il se charge d'autant plus en électrons que ce milieu en contient davantage. Si l'on utilisait l'électrode en platine recouverte de mousse de

platine utilisée pour la mesure du pH, l'hydrogène se fixerait sur la mousse de platine et interviendrait dans l'équilibre :

$$H_2 \rightleftharpoons 2\,H^+ + 2\,e^-$$

alors que le platine poli est seulement un bon conducteur d'électrons. Il est possible ainsi de calculer le potentiel d'oxydo-réduction par rapport à l'électrode normale à hydrogène. En effet, dans cette dernière recouverte de mousse de platine, l'électrode est entièrement enrobée d'hydrogène adsorbé et la différence de potentiel qui s'établit entre la lame et le liquide où elle est plongée ne dépend que de la concentration en ions H^+ de la solution. Avec l'électrode en platine poli, l'hydrogène moléculaire adsorbé va au contraire s'ioniser :

$$H_2 \rightleftharpoons 2\,H^+ + 2\,e^-$$

Les ions H^+ passent dans la solution et les électrons dans le platine.

L'expérience montre que le potentiel d'oxydo-réduction dépend du pH. En effet, les ions H^+ de la solution participent aux phénomènes d'oxydo-réduction puisque :

$$H_2 \rightleftharpoons +\,2\,H^+ + 2\,e^-$$

On donne le nom de rH_2 par analogie avec le pH au logarithme de l'inverse de la concentration en molécules d'hydrogène.

Le potentiel d'oxydo-réduction comme le rH_2 mesurent l'aptitude oxydante d'un système. Plus ils sont élevés, plus les systèmes sont oxydants. Mais le rH_2 prend une signification particulière en biologie où la réaction d'oxydo-réduction se ramène le plus souvent à un transfert d'hydrogène moléculaire. A pH fixe les valeurs du rH_2 ne dépendent que des formes oxydées et réduites des composants du système. La différence de potentiel résulte donc de la seule richesse électronique.

III. — LES MOLÉCULES

Les états physiques.

Les atomes d'une molécule n'agissent pas sur d'autres atomes ou d'autres molécules par les seuls liens de covalence. La notion de dipôle que nous venons d'effleurer est un autre moyen d'interactions moléculaires. Mais la cohésion entre les molécules dépend aussi de la température et de la pression. Aux températures élevées et aux pressions faibles, les molécules agitées violemment s'écartent et se trouvent à l'état de gaz parfaits. Quand les pressions augmentent et que la température baisse, une substance passe progressivement à l'état liquide, puis solide, car la diminution des distances intermoléculaires introduit des forces de liaisons qui peuvent être considérables. Il existe enfin des états intermédiaires dont la terminologie n'est que la survivance de l'in-

suffisance ancienne des techniques d'exploration, tels que l'état colloïdal qui n'est qu'un état dispersé, dont la forme la plus courante est la dispersion des solides dans les liquides. L'étude de ces systèmes colloïdaux revêt toute son importance en chimie biologique où nous les retrouverons plus loin.

La théorie cinétique.

Agitation moléculaire et mouvement brownien tirent leur énergie uniquement de la température du milieu, ce qui paraît contredire le principe de Carnot qui stipule, comme nous le verrons, que dans un milieu monotherme l'énergie calorifique ne peut se transformer en travail. En fait, pour qu'à notre échelle d'observation les mouvements désordonnés des molécules fournissent un travail effectif, il faudrait les coordonner afin de les voir s'ajouter, et cela est hautement improbable. Ce n'est que cette quasi-impossibilité qu'exprime le principe de Carnot.

La théorie cinétique se trouve à la base de toute théorie concernant l'état gazeux et permet d'interpréter simplement les propriétés générales des gaz. Pour les liquides, les difficultés sont plus grandes car les molécules étant plus proches les unes des autres, des interactions moléculaires apparaissent. Nous en avons déjà signalé un mode avec la description des dipôles. Les molécules dipolaires créent un potentiel à l'origine de forces attractives intramoléculaires ou forces de Van der Waals.

Les lois des gaz.

La pression exercée par un gaz sur les parois du récipient qui le contient est due aux chocs répétés des molécules. La théorie cinétique nous fait comprendre pourquoi, à température constante pour une masse invariable de gaz, le produit de la pression par le volume est constant.

$$PV = K.$$

C'est la loi de Boyle-Mariotte. En effet, la pression est d'autant plus grande qu'il y a plus de chocs, c'est-à-dire plus de molécules. La pression d'un gaz à température constante est donc inversement proportionnelle au volume qu'il occupe, ou encore, le volume d'un gaz dans ces conditions est inversement proportionnel à la pression qu'il subit.

Si l'on désigne par P_1 et P_2 les pressions correspondant aux volumes V_1 et V_2, la relation correspond à :

$$\frac{P_1}{V_1} = \frac{V_2}{P_2} \quad \text{d'où l'on tire} \quad P_1 \times V_1 = P_2 \times V_2$$

soit

$$Pn \times Vn = K.$$

La théorie cinétique nous fait comprendre pourquoi à pression constante le volume du gaz augmente avec sa température, ou bien qu'à volume constant la pression d'un gaz augmente avec sa température.

Le gaz se dilate, pour une élévation thermique de un degré centigrade, de $\frac{1}{273}$ de son volume initial. Cette fraction $\frac{1}{273}$ est le coefficient de dilatation des gaz.

La loi de Gay Lussac s'exprime par l'équation :

$$V_t = V_0\left(1 + \frac{1}{273}t\right).$$

t est la température du gaz, V_t son volume à cette température et V_0 le volume du même gaz à 0° C.

De même, si l'on chauffe un gaz à volume constant sa pression augmente de $\frac{1}{273}$ de sa pression initiale pour chaque degré centigrade. On peut également écrire la loi de Gay Lussac : $PV = RT$ où P et V sont la pression et le volume à la température considérée, T la température absolue et R la constante des gaz parfaits. $R = P_0V_0\alpha$ où α est le coefficient de variation de volume à pression constante en fonction de la température.

Pour les mesures comme la réserve alcaline et l'oxygène du sang, il est donc indispensable de connaître la température et la pression exactes au moment de la lecture.

Pour éviter les confusions, les volumes de gaz sont toujours exprimés réduits à 0° C à la pression de 760 mm de Hg. Pour ce faire, le volume trouvé est multiplié par

$$\frac{273}{273 + t} \times \frac{p}{760}$$

où t est la température en degrés centigrades et p la pression barométrique en mm de Hg.

L'air qui entoure la terre exerce au niveau de la mer une pression égale à celle d'une colonne de mercure de 760 mm de hauteur. C'est la pression d'une atmosphère qui équivaut à peu près à 1 Kg par cm².

Solubilité d'un gaz dans un liquide. — Si un gaz en contact avec un liquide se dissout dans ce liquide sans se combiner, la quantité de gaz dissoute dans le liquide dépend :

1° de la nature du liquide et du gaz;

2° de la température;

3° de la pression du gaz.

C'est ce qu'exprime la loi de Henry.

Les mélanges gazeux. Notion de pression partielle. — Dans un mélange gazeux, la pression exercée par chaque gaz dépend de son pourcentage dans le mélange. La pression exercée par chaque gaz reçoit le nom de pression partielle. Elle représente la part prise par ce gaz dans la pression totale. Elle est égale à celle qu'il exercerait s'il occupait seul la totalité du volume du mélange.

Dans le cas de l'air alvéolaire le calcul de la pression partielle des gaz doit

tenir compte de la vapeur d'eau car il en est saturé. La pression partielle de vapeur d'eau à 37° est de 47 mm de Hg. Dans un échantillon d'air alvéolaire qui contient 5,3 % de CO_2 et 14 % d'O_2, la pression atmosphérique étant de 756 mm de Hg, on devra d'abord retrancher de 756 les 47 mm de vapeur d'eau = 709 mm. La pression partielle de CO_2 devient de 37,6 mm et celle de O_2 de 99,3 mm de Hg.

On conçoit l'importance de ce fait puisque, quand un mélange de gaz est au contact d'un liquide, l'absorption se fait de façon indépendante pour chaque gaz et dépend de la pression partielle de chacun d'eux dans le mélange (Loi de Dalton).

Équilibre entre liquide et gaz. — Si l'on place dans un récipient fermé une certaine quantité d'un liquide, le reste du récipient étant rempli par un mélange gazeux, il s'établit entre gaz et liquide un échange de molécules gazeuses en accord avec les lois de Henry et de Dalton jusqu'à l'état d'équilibre. A ce moment, les gaz tant dans la phase liquide que gazeuse, se trouvent à la même pression partielle.

Gaz se combinant avec les liquides. — La loi de Henry n'est plus valable s'il existe une affinité chimique entre les gaz et les liquides. La combinaison chimique ne dépend plus de la pression partielle dans certains cas. Elle en dépend encore dans d'autres, sans qu'une stricte proportionnalité soit conservée.

Diffusion. — La diffusion des gaz dissous se fait de la partie ayant la pression partielle la plus élevée vers celle ayant la pression partielle la plus basse. C'est grâce à ce mécanisme que les gaz se déplacent dans l'organisme et la diffusion est d'autant plus rapide que la différence entre les deux pressions partielles est plus accusée.

Vitesse de réaction.

Selon la théorie primitive de Van t'Hoff, à température constante la vitesse d'une réaction chimique entre un corps A et un corps B en milieu homogène est proportionnelle au produit des concentrations moléculaires. C'est la loi d'action de masse qui s'applique nous l'avons vu aux réactions irréversibles et aux réactions réversibles. Dans ce dernier cas, fréquent en biologie, la réaction d'équilibre est l'exemple typique d'un « fonctionnement en constance » grâce à une rétroaction négative qui permet à l'organisme de maintenir à un taux sensiblement constant différents constituants intégrés dans des transformations réversibles.

Le fait que la vitesse de réaction chimique soit intimement liée à la température montre qu'elle dépend de l'agitation moléculaire que l'apport d'énergie calorifique tend à augmenter. Nous verrons que la vitesse des réactions biologiques est soumise aux mêmes lois (Q 10, voir p. 109).

Énergie d'activation (*Fig.* 6)

Cependant, Arrhenius montra que les molécules, dans une population moléculaire donnée, à une température donnée, ne sont pas toutes capables d'entrer en combinaison. Elles ne sont pas toutes animées par la même énergie cinétique. A la suite des hasards des collisions, certaines accumulent plus d'énergie que d'autres. Arrhenius suggéra que la vitesse des réactions chimiques dépendait de la concentration en molécules riches en énergie cinétique. Une molécule doit avoir une certaine énergie cinétique pour entrer en combinaison chimique. Cette quantité supplémentaire d'énergie nécessaire à la

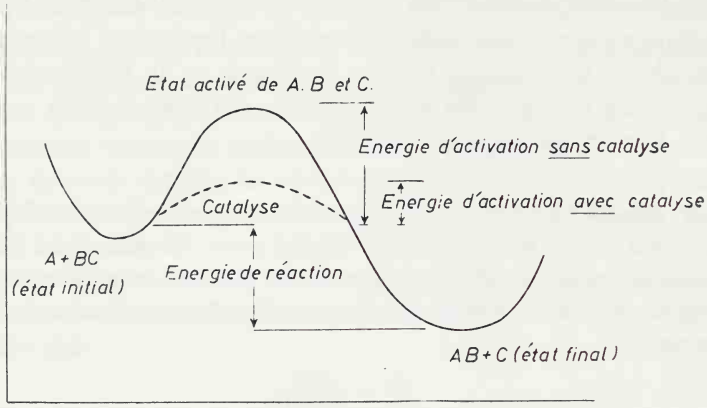


Fig. 6.

réaction est « l'énergie d'activation ». C'est elle qui est apportée par l'élévation de la température.

Mais cette activation par acquisition d'énergie cinétique, seule envisagée par Arrhenius, n'est pas incompatible avec l'activation des molécules par des modifications subies sous l'action des chocs : ruptures moléculaires et atomes ou radicaux libres, changement de niveau énergétique du système électronique qui devient « excité ». *L'énergie « d'activation » devient ainsi une énergie « d'excitation »*.

En résumé, quand une molécule passe d'un niveau énergétique à un autre, elle doit traverser une sorte de « barrière énergétique », même si à la fin l'énergie du système a décru. Cette « barrière » est l'énergie d'activation que la molécule doit d'abord accumuler. Le rôle des catalyseurs et des enzymes est de diminuer la quantité d'énergie d'activation nécessaire à une réaction et donc de la rendre plus facile.

Phénomènes de diffusion.

Quand une substance est dissoute dans un solvant on peut considérer les molécules du corps dissous et du solvant comme en perpétuel mouvement, comme les molécules d'un gaz. La conséquence de cette agitation molécu-

laire aboutit à une concentration uniforme dans toute la solution. La vitesse de diffusion s'accroît avec la température, ce qui montre qu'elle est bien la conséquence du mouvement brownien. Selon Einstein, le coefficient de diffusion est égal à la moitié du nombre qui mesure l'intensité du mouvement brownien. L'intensité de ce dernier augmente à mesure que la dimension des particules diminue, la rapidité de diffusion également, et le mouvement brownien se confond avec les mouvements moléculaires à l'échelle moléculaire.

Dialyse

Nombreuses sont les membranes animales, végétales ou artificielles, qui autorisent le libre passage de l'eau et des cristalloïdes. Cette perméation est la dialyse. Dans ce mécanisme il est à noter que seulement l'eau et les cristalloïdes passent à travers la membrane mais que les dimensions des particules colloïdales interdisent la diffusion de celles-ci.

Phénomènes osmotiques

Il est classique de dire que c'est l'abbé Nollet en 1748 qui mit en évidence les phénomènes qui apparaissent quand on place une solution et son solvant de telle façon qu'ils soient séparés par une membrane perméable au solvant seul. H. J. Hamburger avec des hématies montra des phénomènes de même ordre. Dutrochet en 1830 inventa un dispositif rendant le phénomène mesurable.

Une enceinte cylindrique A fermée à son extrémité inférieure par une membrane perméable *seulement* à l'eau. A l'intérieur une solution. A l'extérieur de l'enceinte, de l'eau pure. L'eau pénètre en A et le niveau liquide dans un tube T, en rapport avec l'enceinte cylindrique, s'élève jusqu'à ce que la pression hydrostatique équilibre la force qui attire l'eau, ou *pression osmotique* (*Fig.* 7).

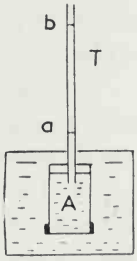


Fig. 7.

Il est classique de dire aussi que dans une solution existe une pression osmotique. C'est un abus de langage, car cette pression n'existe que lorsque la solution est mise en présence de son solvant à travers une membrane semi-perméable.

La difficulté d'interprétation du mécanisme de la pression osmotique vient du fait qu'à l'origine de cette pression il y a bien la quantité des molécules dissoutes, régies par la théorie cinétique, mais qu'en réalité ce sont les molécules du solvant *seules* qui se déplacent.

Lois de l'osmose. Elles sont dues à Pfeffer.

a) **Loi des concentrations.** — A température constante la pression osmotique varie pour des solutions diluées suivant la formule :

$w = A.c.$ w = pression osmotique.
A = constante caractéristique du corps dissous.
c = g. de corps dissous par unité de volume de la solution.

b) **Loi des températures.** — A concentration constante la pression osmotique varie avec la température absolue suivant la formule :

$w = B.T.$ B = constante caractéristique du corps dissous.
T = température absolue.

On peut combiner ces deux relations :

$w = K.Tc.$ K = constante spécifique du corps.

Cas des solutions électrolysables. — La dissociation électrolytique augmente le nombre des particules dissoutes : au lieu de n molécules on a un nombre N de particules.

$$N = ni.$$
$$\text{mais } i = \alpha(\gamma - 1) + 1.$$

(α est le degré de dissociation et γ le nombre d'ions fourni par chaque molécule.)

Osmoles. — Qu'il s'agisse de molécules non dissociées ou d'ions, ce sont des particules ayant une action osmotique. On donne le nom d'*osmole* à la masse de la particule exprimée en g (qu'elle soit molécule ou ion). Par exemple :

1 osmole de glucose = 180 g
1 — d'urée = 60 g

Le nombre d'osmoles d'une substance contenue dans une solution s'obtiendra en divisant le poids en grammes de cette substance contenue dans la solution par le poids d'une osmole. On peut en profiter pour insister sur la différence existant entre la notation en osmoles et en équivalents.

1° La notation en osmoles s'applique à toutes les particules chargées ou non chargées et exprime leur *nombre* qui est seul responsable des phénomènes osmotiques.

2° La notation en équivalents ne s'applique qu'aux ions dont elle exprime le nombre de charges électriques. Pour les ions monovalents évidemment, les notations en osmoles et en équivalents sont confondues.

Mesure. — Nous rappellerons seulement que les mesures directes sont actuellement inutilisées et que l'on a recours en physiologie et en clinique à la détermination du point de congélation (Δt). On sait en effet que le point de congélation de l'eau s'abaisse avec la présence d'un corps dissous et proportionnellement au nombre des molécules dissoutes (Loi de Raoult).

Aussi intéressants que puissent être les phénomènes d'osmose, « la semi-perméabilité d'une membrane ne peut être universelle vis-à-vis de tous les ions ou corps solubles, ni absolue vis-à-vis de chacun. C'est en particulier le cas pour les membranes cellulaires. Et d'ailleurs, si la semi-perméabilité était universelle et permanente dans les organismes, la circulation générale dans les tissus des matières dissoutes serait impossible; il n'y aurait plus ni assimilation, ni désassimilation ». (Paul Pascal).

Équilibre de Donnan. — On appelle ainsi l'inégalité de répartition des ions diffusibles de part et d'autre d'une membrane lorsque, dans un des compartiments, se trouve un ion non diffusible. C'est le cas pour la cellule

comme nous le verrons plus tard, puisque les protéines protoplasmiques ne peuvent diffuser à travers la membrane cellulaire.

Si nous plaçons une solution de protéinate de K à un pH approprié dans une vessie en cellophane et que l'on immerge celle-ci dans une solution de chlorure de K, la distribution initiale des ions peut se représenter suivant la figure n° 8. Désignons la concentration initiale d'ions K^+ à l'intérieur par C_1, la concentration de chlore est zéro et la concentration du protéinate C_1. A l'extérieur la concentration initiale d'ions K^+ est C_2 et la concentration de Cl^- est C_2 également (*Fig.* 8).

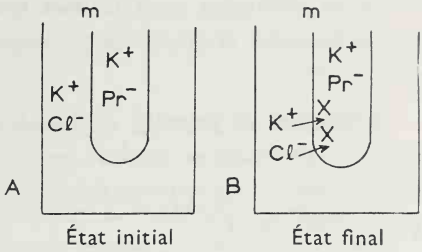


Fig. 8.

Mais les ions Cl^- vont traverser la membrane pour répondre aux lois des gradients de concentration. Ils seront obligatoirement suivis d'ions K^+ pour maintenir la neutralité électrique. Quand l'équilibre est atteint, une certaine concentration X de K^+ et de Cl^- est entrée dans la vessie à l'intérieur de laquelle la concentration en K^+ se trouvera être : $C_1 + X$ tandis que celle de Cl^- sera X. A l'extérieur, la concentration de K^+ sera $C_2 - X$ de même que celle de Cl^-.

Donnan montra qu'à l'équilibre le produit des concentrations des ions *diffusibles* à l'intérieur de la vessie est égal au produit des concentrations de ces mêmes ions à l'extérieur.

$$[K_i^+] \times [Cl_i^-] = [K_e^+] \times [Cl_e^-].$$

Si nous utilisons les symboles précédents, on peut écrire aussi bien :

$$(C_1 + X)\,X = (C_2 - X)\,(C_2 - X)$$

dont on peut tirer X :

$$X_2 + C_1X = C_2^2 - 2\,C_2X + X_2$$

$$X = \frac{C_2^2}{C_1 + 2\,C_2}\,.$$

Pour un mélange d'électrolytes diffusibles monovalents tels que NaCl, KNO_3, LiBr et HI on trouve les relations suivantes :

$$\frac{[Na_i]}{[Na_e]} = \frac{[K_i]}{[K_e]} = \frac{[Li_i]}{[Li_e]} = \frac{[H_i]}{[H_e]}$$

pour les cations d'une part, et d'autre part pour les anions :

$$\frac{[Cl_i]}{[Cl_e]} = \frac{[NO_3i]}{[NO_3e]} = \frac{[Br_i]}{[Br_e]} = \frac{[I_i]}{[I_e]}$$

Constatons immédiatement qu'en ce qui concerne le Na^+ et le K^+ la relation ne semble pas valable pour la membrane cellulaire puisque les concentrations de ces deux ions de chaque côté de celle-ci sont inverses. Nous en avons évoqué précédemment un des mécanismes (p. 15).

D'ailleurs, le fait même que l'équilibre de Donnan corresponde à un état stable, laisse prévoir qu'il ne peut être qu'exceptionnellement réalisé en biologie. Nous verrons, en étudiant la cellule, que l'on assiste le plus souvent chez les êtres vivants à des transferts actifs contre des gradients de concentration. Ces transferts évidemment nécessitent un apport énergétique qui est emprunté au métabolisme cellulaire. Il en résulte que les lois de l'osmose et de la diffusion sont fausses dans le cas des membranes vivantes à l'état physiologique, si on ne les envisage pas à la lumière des processus énergétiques cellulaires.

Différences de potentiel de membrane dues à l'équilibre de Donnan. — L'équilibre de Donnan se traduit en définitive par une différence de concentration des anions et des cations de part et d'autre d'une membrane. Dans l'exemple précédent on a :

$$\frac{[K^+i]}{[K^+e]} = \frac{[Cl^-e]}{[Cl^-i]} \quad \text{avec} \quad Ki^+ > K^+e \quad \text{et} \quad Cl_i^- < Cl_e^-$$

En ce qui concerne le K^+ l'inégalité des concentrations de part et d'autre de la membrane entraîne une différence de potentiel E_k donnée par la formule de Nernst qui a trait aux piles de concentrations.

$$E_k = \frac{R.T.}{F} \log.e \frac{[K_i^+]}{[K_e^+]}.$$

Pour Cl^- :

$$Ecl = -\frac{R.T}{F} \log.e \frac{[Cl_i^-]}{[Cl_e^-]}$$

de signe moins parce que la charge de Cl est négative et de signe opposé à celui de K^+.

Mais on peut écrire aussi :

$$Ecl = \frac{R.T}{F} \log.n \frac{[Cl_e^-]}{[Cl_i^-]}$$

or $\frac{[K_i^+]}{[K_e^+]} = \frac{[Cl_e^-]}{[Cl_i^-]}$. Il en résulte que :

$$E_k = Ecl = \frac{R.T.}{F} \log.n \frac{[K_i^+]}{[K_e^+]} = \frac{R.T.}{F} \log.n \frac{[Cl_e^-]}{[Cl_i^-]} = E$$

(R = la constante des gaz parfaits. T = température absolue. F = le Faraday).

Si nous avons signalé que l'équilibre de Donnan paraissait n'avoir en biologie qu'un rôle secondaire comparé aux conséquences ioniques des processus métaboliques, par contre l'application de la formule de Nernst aux différences de concentrations ioniques de part et d'autre des membranes cellulaires est d'un grand intérêt. En effet, quel que soit le mécanisme qui aboutit à l'inégale concentration ionique entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule, cette inégalité existe. Il en résulte que l'application de la formule de Nernst, et de la différence de potentiel qu'elle exprime, est possible quand il s'agit de membranes vivantes et nous aurons fréquemment l'occasion de l'utiliser.

C. — ÉLÉMENTS DE CHIMIE ORGANIQUE

par

J. Gérard

La chimie organique comprend des composés dont la molécule ne renferme que des atomes de C. H. O. N. et S. Ce sont ces molécules qui constituent la matière des organismes vivants. Nous pensons qu'avant de schématiser les éléments de chimie biologique, chimie organique appliquée à la matière vivante avec son dynamisme enzymatique propre, il est bon de rappeler brièvement les cadres principaux dans lesquels s'inscrit la chimie organique qui lui fournira essentiellement ses substrats.

Nous essaierons, dans une première partie, de bâtir la série des *hydrocarbures* en montrant leur filiation théorique à partir du méthane ou du benzène. Nous obtiendrons ainsi les « radicaux » qui forment la structure de base de ces corps. Puis, dans une seconde partie, nous rappellerons les caractéristiques chimiques des *grandes fonctions* susceptibles d'animer les corps précédents, celles-ci supportant l'activité fonctionnelle du composé (acides, alcools, etc...).

LES HYDROCARBURES

Ils comprennent quatre séries principales :

Série Aliphatique ou Série Grasse.
Série Aromatique.
Série Hétérocyclique.
Série des cyclanes et des terpènes.

Nous négligerons la série des cyclanes et des terpènes sans intérêt physiologique.

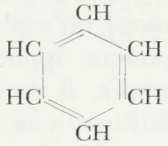
Les hydrocarbures de la série grasse. — On peut les faire dériver du méthane CH_4 par fixations successives de groupements CH_2 (famille des Hydrocarbures saturés ou Alcanes) puis par déshydrogénations (famille des Hydrocarbures insaturés : Alcènes et Alcines).

	Alcanes.		*Alcènes.*		*Alcines.*
Méthane.	CH_4				
	$+ CH_2$				
	$\downarrow$				
Éthane	$CH_3 - CH_3$	$- 2\,H \longrightarrow$	Éthylène $CH_2 = CH_2$	$- 2\,H \longrightarrow$	Éthine (Acétylène) $CH \equiv CH$

$$\begin{array}{lllll}
 & + CH_2 & & & \\
 & \downarrow & & \text{Propylène} & \text{Propine} \\
\text{Propane} & CH_3 - CH_2 - CH_3 & & & \\
 & + CH_2 \quad - 2\,H & \longrightarrow & CH_2 = CH - CH_3 \quad - 2\,H & \longrightarrow \quad CH \equiv C - CH_3 \\
 & \downarrow & & & \\
\text{Butane.} & CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_3 & & & \\
 & - 2\,H \quad \longrightarrow & \text{Butylènes} & & \text{Butines.} \\
 & & CH_2 = CH - CH_2 - CH_3 & & \\
 & & & - 2\,H & CH = C - CH_2 - CH_3 \\
 & & CH_3 - CH = CH - CH_3 & \longrightarrow & CH_3 - C \equiv C - CH_3
\end{array}$$

etc...

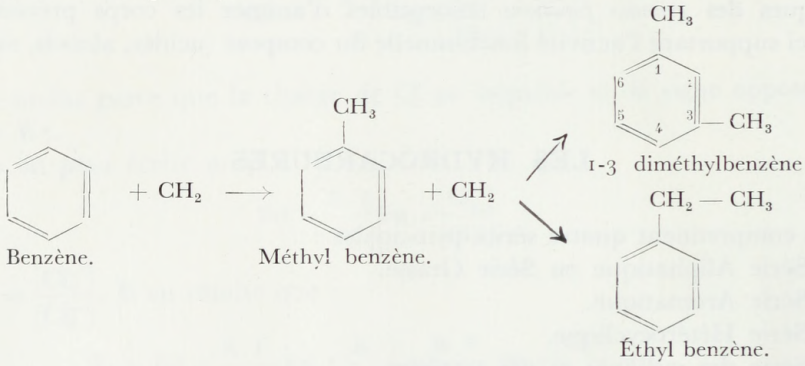
Hydrocarbures de la série Aromatique. — Le schéma de base est le noyau benzénique



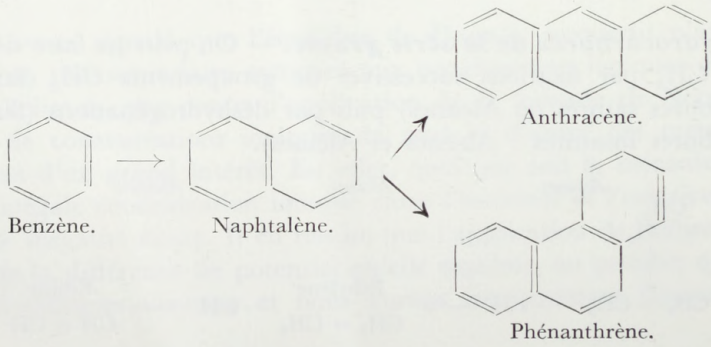
cyclisation de 3 molécules d'acétylène $CH \equiv CH$.

Les hydrocarbures de la série aromatique dérivent :

a) Du remplacement de un ou plusieurs atomes d'Hydrogène du noyau par des chaînes grasses (on peut aussi additionner les groupements CH_2 comme en série grasse).

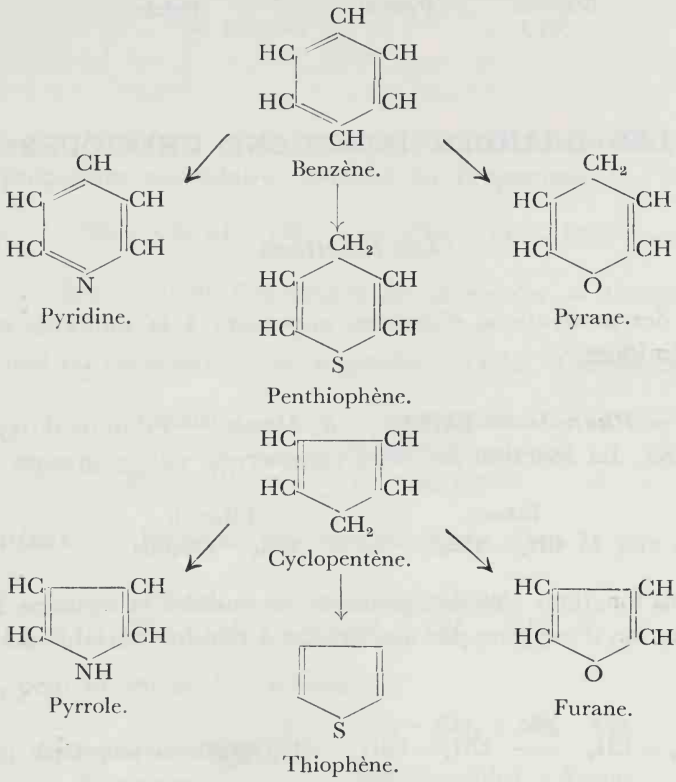


b) Par accolement de un ou plusieurs noyaux benzéniques au noyau de départ.



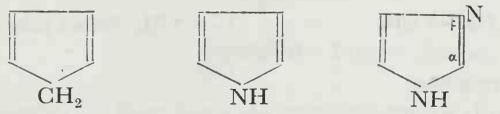
Hydrocarbures de la série Hétérocyclique. — Dans cette série, un ou plusieurs atomes de Carbone se trouvent remplacés par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote.

Deux familles de corps : Noyaux à 5 sommets.
Noyaux à 6 sommets.



EXEMPLE DU REMPLACEMENT DE PLUSIEURS ATOMES DE CARBONE PAR { N O S

ex.



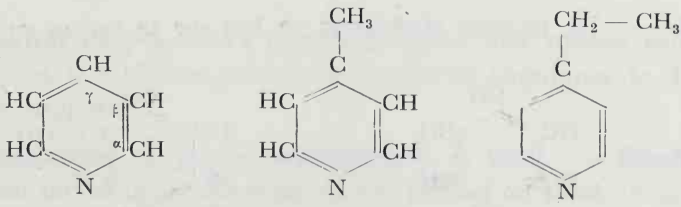
Cyclopentène. Pyrrole. β.3 minazole.

De même qu'en série aromatique :

Il peut y avoir remplacement d'un H par une chaîne grasse.

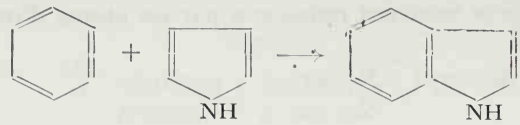
Il peut y avoir accolement de un ou plusieurs cycles benzéniques au noyau hétérocyclique.

EXEMPLE DE SUBSTITUTION D'UN HYDROGÈNE :



Pyridine γ-Méthyl pyridine γ-éthyl pyridine.

Exemple d'accolement avec un noyau benzénique.



Benzène Pyrrole Indole.

LES GRANDES FONCTIONS CHIMIQUES

Les fonctions.

Ce sont des associations d'atomes, apportant à la molécule ses caractéristiques chimiques.

Alcools — Phénols — Thiols. — *a*) **Alcools.** — Produits d'oxydation des Hydrocarbures. La fonction est ainsi caractérisée par le groupe -OH.

Ethane.	Ethanol.
$CH_3 - CH_3$	$CH_3 - CH_2OH$

Il y a trois fonctions alcools : primaire, secondaire et tertiaire. Elles résultent de la fixation d'oxygène par un carbone à nombre variable d'Hydrogène.

Propane.

$$CH_3 - CH_2 - CH_3 \xrightarrow{\frac{1}{2}O_2} CH_3 - CH_2 - CH_2OH \text{ Alcool propylique primaire.}$$

$$\xrightarrow{\frac{1}{2}O_2} CH_3 - CHOH - CH_3 \text{ Alcool propylique secondaire.}$$

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_2 \end{matrix}\!\!>CH - CH_3 \qquad \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>C(OH) - CH_3 \text{ Alcool propylique tertiaire.}$$

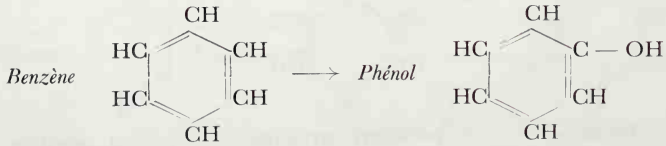
Isopropane.

b) **Thiols.** — Ce sont des composés identiques dans lesquels :

Un S prend la place d'un O. La fonction est ainsi caractérisée par le groupe SH.

Ethane.	$CH_3 - CH_2OH$	Ethanol.
$CH_3 - CH_3$	$CH_3 - CH_2SH$	Ethane-thiol.

c) **Phénols.** — La fixation d'oxygène se fait sur le noyau et non dans la chaîne.

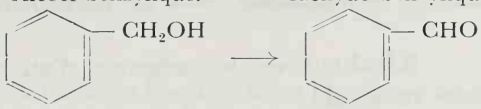


Aldéhydes et cétones. — *a*) **Aldéhydes.** — Résultent de l'oxydation d'un alcool primaire. La fonction est ainsi caractérisée par le groupe CHO.

Ethanol. Ethanal.

$CH_3 — CH_2OH \longrightarrow CH_3 — CH_0.$

Alcool benzylique. Aldéhyde benzylique.



b) **Cétones.** — Résultent de l'oxydation d'un alcool secondaire.
Alcool propylique secondaire. Acétone ou Propanone.

$$CH_3 — CHOH — CH_3 \longrightarrow CH_3 — CO — CH_2$$

Acides. — Résultent de l'oxydation des aldéhydes — Alcools — Hydrocarbures....

La fonction est caractérisée par le groupe COOH (Carboxyle).

Ethanal. Acide acétique
ou Acide Ethanoïque.

$CH_3 — CHO \longrightarrow CH_3COOH.$

Les Amines. — Résultent du remplacement d'un H par un NH_2

Ethane. Ethyl-amine

$CH_3 — CH_3 \longrightarrow CH_3 — CH_2 — NH_2.$

Le NH_2 peut lui-même être substitué :

$CH_2 — CH_3 — NH_2$
Ethylamine.

$CH_3 — CH_2 — NH — CH_3$
Méthyl — Ethyl — Amine.

$CH_3 — CH_2 — N(CH_3)(CH_3)$
Diméthyl — Ethyl — Amine.

Les dérivés halogénés. — Résultent du remplacement d'un ou plusieurs H par un ou plusieurs atomes de chlore, de brome ou d'iode ou par fixation de ces Halogènes sur des doubles liaisons.

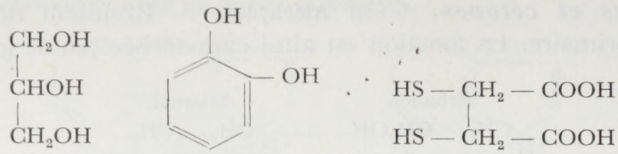
CH_4	CH_3Cl	Chlorure de méthyle.
Méthane	CH_3Br	Bromure de méthyle.
	CH_3I	Iodure de méthyle.

Association de plusieurs fonctions dans une même molécule.

Dans ce cas, la molécule possède les propriétés chimiques de chaque fonction qu'elle supporte.

a) **Les Polyalcools ou polyols — polyphénols et thiols.** — Résultent de la présence d'au moins deux fonctions alcool, phénol ou thiol, dans une même molécule.

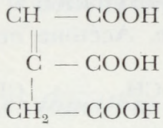
Exemple :



Glycérol. Pyrocatéchol. Ac. dithiosuccinique.

b) **Les polyacides.** — Résultent de la présence d'au moins 2 fonction acides dans une même molécule.

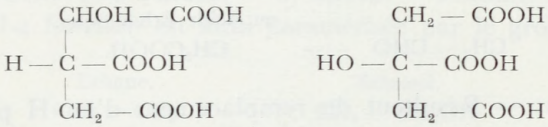
Exemple :



Acide Nicotinique.

c) **Les acides alcools.** — On trouve une ou plusieurs fonctions acides associées à une ou plusieurs fonctions alcool.

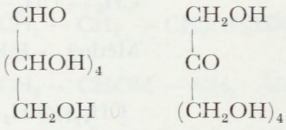
Exemple :



Acide Isocitrique. Acide citrique.

d) **Les aldéhydes et cétones-alcools.** — Une ou plusieurs fonctions aldéhydes ou cétones sont associées à une ou plusieurs fonctions alcool.

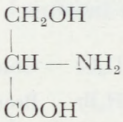
Exemple :



Glucose. Fructose.

b) **Les amino-alcools.** — Une ou plusieurs fonctions amines sont associées à une ou plusieurs fonctions alcools.

Exemple :

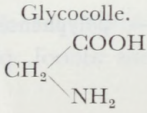


Sérine dont la molécule comprend aussi un Carboxyle.

f) **Les amino-acides.** — Une ou plusieurs fonctions amines sont associées à une ou plusieurs fonctions acides.

Exemple :

Glycocolle.



Composés résultant d'une réaction entre fonctions.

Deux fonctions capables de réagir l'une sur l'autre donnent un composé dont les propriétés chimiques sont nouvelles et spécifiques de la nouvelle fonction créée.

Les sels. — Ils résultent de l'action d'un alcali sur un acide.

$$\underset{\text{Acide acétique.}}{CH_3 - COOH} + NaOH \longrightarrow H_2O + \underset{\text{Acétate de sodium.}}{CH_3 - COONa}$$

Les esters. — Ils résultent de l'action d'un acide sur un alcool.

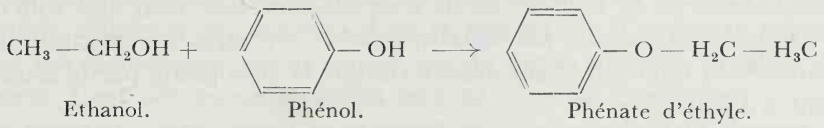
a) Entre deux molécules

$$\underset{\text{Acide acétique.}}{CH_3 - COOH} + \underset{\text{Ethanol.}}{CH_3 - CH_2OH} \longrightarrow H_2O + \underset{\text{Acétate d'éthyle.}}{CH_3 - CO.O.CH_2 - CH_3}$$

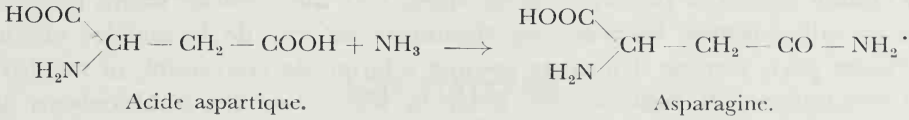
b) Dans une même molécule. Elle prend alors le nom de lactone.

$$\underset{\text{Acide 4-hydroxybutyrique.}}{HOH_2C - CH_2 - CH_2 - COOH} \longrightarrow \underset{\text{Butyrolactone.}}{\begin{array}{l} H_2C - CH_2 - CH_2 - CO \\ \quad | \qquad\qquad\qquad\qquad | \\ \quad O \_\_\_\_\_ \end{array}}$$

Les Ethers. — Ils résultent de l'action d'un Phénol sur un alcool.



Les Amides. — Ils résultent de l'action d'une amine ou de l'ammoniac sur un carboxyle.



D. — ÉLÉMENTS DE CHIMIE BIOLOGIQUE

par

J. M. Jouany

I. — LOIS GÉNÉRALES DE LA CHIMIE

Les notions élémentaires de physique que nous venons d'envisager doivent tout naturellement s'intégrer aux notions élémentaires de chimie biologique que nous allons aborder.

Si la matière vivante peut être approchée par des voies et des moyens différents, ce sera toujours la même matière qui sera observée et qui vivra. Dans l'objet, les routes doivent donc se rejoindre.

Les premiers efforts des chimistes ont eu pour but de dégager les grands principes de la combinaison des corps entre eux. Ils ont raisonné sur les transformations de la matière qu'ils connaissaient sous trois état différents : solide, liquide ou gazeux. La matière possède une structure discontinue dite moléculaire, la molécule étant définie comme la plus petite partie d'un corps existant à l'état libre.

Les transformations et la composition de ces molécules sont dites de nature chimique. Mais l'étude physique que nous avons faite au chapitre précédent des liaisons des atomes entre eux nous montre qu'à cette échelle d'observation la chimie rejoint la physique. Nous allons voir que c'est au moins aussi vrai en ce qui concerne les réactions chimiques au sein de la matière vivante. D'autre part, comme il n'existe aucune solution de continuité, ni matérielle ni dynamique, ni conceptuelle, entre la régulation des combinaisons chimiques dans la matière vivante et le fonctionnement des tissus, des organes et des organismes les plus complexes, on conçoit que nous devons essayer de prendre connaissance d'un phénomène physiologique (ou physio-pathologique) dans son ensemble. Nous devons reconstruire la synthèse qu'est essentiellement ce phénomène physiologique.

C'est une synthèse des processus chimiques et physiques à l'échelon d'observation de la molécule.

Dans un premier paragraphe nous étudierons donc les lois générales de la chimie.

Certaines sont *statiques* et reprendront d'ailleurs certaines lois énoncées précédemment en physique. Nous ne reculerons pas devant certaines redites qui permettront mieux encore de concevoir qu'il s'agit d'un même phénomène observé avec des yeux différents. Ces lois nous conduiront à énoncer

des lois *dynamiques* où nous retrouverons la loi d'action de masse, qui découle elle-même de la loi de déplacement de l'équilibre de Le Chatelier.

Dans un second paragraphe nous pourrons alors envisager la *réaction enzymatique*, base même des processus vivants. Nous en verrons l'aspect classique, c'est-à-dire ses facteurs et son effet, et les caractères spécifiques de ce type de réaction chimique.

Nous pénétrerons ensuite dans son *mécanisme* et nous constaterons que nous aurons alors besoin de faire appel à presque toutes les notions de physique que nous avons précédemment étudiées, en particulier à celles concernant la structure même des atomes et des molécules, leur comportement suivant les caractères physiques du milieu qui les entoure, le rôle des électrons.

Dans un troisième paragraphe nous étudierons les substrats. En effet, les processus vitaux consistant essentiellement en *l'ionisation de la molécule d'Hydrogène* sous l'action de réactions chimiques du type enzymatique, nous devons étudier quels sont les corps auxquels sont prises ces molécules d'H_2, glucides, lipides, protides, de façon à mieux comprendre comment vont opérer les processus métaboliques et leur résultat (libération d'énergie et de chaleur, mise en réserve d'énergie et synthèse de matière vivante).

Dans un quatrième paragraphe qui, dans notre esprit, doit servir en quelque sorte de nomenclature, nous énoncerons le nom des enzymes et les substrats sur lesquels ils travaillent sans préjuger de leur lieu d'action, endo- ou exocellulaire.

Dans un cinquième paragraphe nous établirons une liste et fournirons la formule chimique des *hormones* dont le mécanisme d'action se rapproche souvent des mécanismes enzymatiques, ou du moins qui sont capables de les influencer. Leur rôle apparaîtra plus tard au cours de l'ouvrage.

Les vitamines constitueront le matériel de notre sixième et dernier paragraphe. Ce sont de véritables catalyseurs, qui souvent interviennent par leur structure électronique (Vitamine K, vitamine E) sur le déroulement des processus biochimiques.

LOIS STATIQUES

Loi de la conservation de la masse (Lavoisier). — *Le poids d'un composé est égal à la somme des poids des composants. Rien ne se perd, rien ne se crée.*

Loi des combinaisons définies (Proust). — *Le poids de deux corps simples qui peuvent s'unir pour former un composé défini sont entre eux dans un rapport constant.*

Ce qui revient à dire que les proportions des éléments qui constituent un composé défini sont parfaitement déterminées.

Loi des proportions multiples (Dalton). — *Lorsque deux corps peuvent s'unir en plusieurs proportions pour donner naissance à plusieurs composés définis, les différents poids de l'un qui sont unis au même poids de l'autre dans les différents composés sont entre eux dans des rapports rationnels généralement simples.*

Rappelons, pour concrétiser l'énoncé de cette loi, que parmi cinq composés oxygénés de

l'azote, 14 g d'N sont unis respectivement à 8, 16, 24, 32 et 40 g d'oxygène, quantités toutes multiples de 8.

Loi de proportionnalité (Richter). — « *Si A et B représentent les poids des deux corps qui s'unissent au même poids C d'un autre corps, les poids des deux premiers corps qui pourront se combiner entre eux seront dans un rapport égal à* $\frac{A}{B}$ *ou un multiple de ce rapport.* »

C'est la notion d'équivalence. En effet, à 40 g de soude se combinent soit 36,5 g d'acide chlorhydrique, soit 49 g d'acide sulfurique; il y a équivalence entre ces deux quantités d'acides.

Loi de Gay-Lussac. — a) « *Les volumes de deux gaz qui peuvent s'unir pour former un corps composé sont entre eux dans un rapport simple.* »

b) « *Lorsque deux éléments gazeux donnent, en se combinant, un composé gazeux, le volume du composé est dans un rapport simple avec chacun des volumes des composants.* »

L'ensemble de ces lois montre finalement que les corps simples se combinent les uns aux autres par unités entières, en poids pour tous et en volume aussi pour les corps gazeux. Ces énoncés déterminent les combinaisons entre corps et les résultats possibles mais ne considèrent pas la cinétique des transformations. Les transformations, aussi bien physiques (fusion, solidification) que chimiques (oxydation, réduction) sont accompagnées de phénomènes énergétiques variés, tels que la chaleur ou les phénomènes électriques, d'ailleurs capables de fournir un travail. Le terme de « réaction chimique » caractérise le fait que des substances mises en présence voient leur composition varier en fonction du temps. La réaction d'un corps est totale lorsqu'il est entièrement transformé. Sinon la réaction est en équilibre lorsqu'il n'y a plus ou qu'il n'y a pas de variation de masse ou de composition des corps en présence. Lorsque les corps produits par la réaction réagissent entre eux pour redonner naissance aux corps primitifs, la réaction initiale est limitée, elle est dite en « équilibre mobile ». L'équilibre est bien mobile car une modification des conditions expérimentales, température, pression, fait évoluer le système dans un sens ou dans l'autre, une série d'équilibres se succédant. On donne généralement à ce genre de phénomène le nom de *réaction réversible.*

Une réaction réalisée à température constante est dite « monotherme »; si elle est réversible, elle est « isotherme ». S'il n'y a pas d'échange de chaleur avec le milieu extérieur, elle est « adiabatique », et si elle est réversible, « identrope ». Lorsque le cycle de transformations conduit à un état final identique à l'état initial, le système est « en cycle fermé ».

Les réactions chimiques sont accompagnées d'échanges calorifiques; lorsqu'elles ont lieu avec dégagement de chaleur, elles sont « exothermiques », avec absorption de chaleur « endothermiques ». Se dégage alors le principe dit « de l'état initial et de l'état final », qui permet de calculer les chaleurs de réaction.

« La quantité de chaleur mise en jeu dans une réaction effectuée soit à pression constante, soit à volume constant, ne dépend que de l'état initial et de l'état final. »

C'est à M. Berthelot que l'on doit ce qui a été appelé plus tard le « principe du travail maximum » :

« Les réactions rapides dégagent beaucoup de chaleur, et parmi les

réactions possibles entre les constituants d'un système de corps, celle qui s'effectue est celle qui donne le plus grand dégagement de chaleur. »

Il entendait par cela caractériser « l'affinité » que peuvent avoir des corps susceptibles de réagir entre eux, et représentée par la chaleur dégagée. Mais ce principe est vrai pour le travail que pourrait fournir la réaction si elle était isotherme, à savoir réversible et réalisée à température constante. La notion de travail maximum a une grosse importance pratique car elle définit le travail que peut fournir une réaction chimique.

LOIS DYNAMIQUES : LES ÉQUILIBRES

Une réaction peut donc être limitée par le fait que ses produits réagissent à nouveau entre eux et redonnent naissance aux produits initiaux, le tout réalisant un équilibre.

Règle des phases. — Voyons dans quelle mesure l'équilibre peut être déplacé sans changer la nature même du système, c'est-à-dire quelle est sa « variance ». Une phase est tout d'abord définie comme un ensemble homogène : un solide, une solution, une masse gazeuse quel que soit le nombre de gaz, constituent chacun une phase. Par exemple, une solution aqueuse saturée d'un corps surmontée de vapeur d'eau comprend une phase solide (le corps non dissous), une phase liquide (la solution), une phase gazeuse (la vapeur d'eau). Si la solution est saturée en deux corps, il y a deux phases solides, une phase liquide et une phase gazeuse.

Les facteurs pouvant agir sur l'équilibre d'une réaction sont la pression, la température et la concentration. La variance d'un système sera caractérisée par le nombre de facteurs que l'on peut modifier sans transformer le nombre et la nature des phases. Lorsque l'on veut déterminer n variables, il faut n équations ou relations. Pour $(n - 1)$ relations, $(n - 1)$ variables sont calculables, et la n^{ieme} peut accepter les valeurs que l'on veut. C'est une variable indépendante et les $(n - 1)$ autres s'expriment en fonction d'elle.

Les éléments d'un système constituant les variables, on détermine leur nombre et le nombre des relations qui existent entre eux. Le déficit du nombre des variables par rapport au nombre de relations définit le nombre de variables indépendantes, sur lesquelles il est possible d'agir et qui fixent la « variance » du système.

Pour un système où n'interfèrent que la température et la pression, le calcul définit la relation :

$$V = c + 2 - \varphi$$

V est la variance du système.
c le nombre de constituants indépendants.
φ le nombre de phases.

Loi du déplacement de l'équilibre. — Le Chatelier a énoncé le principe suivant : « Quand une action extérieure modifie un état d'équilibre mobile, le système réagit spontanément de façon à s'opposer à cette action extérieure. » Les exemples suivants vont l'expliciter et en montrer l'intérêt. Un système en équilibre que l'on soumet à une certaine température reçoit de la chaleur et réagit en l'absorbant. Les réactions endothermiques sont donc favorisées par une élévation de température, les réactions exothermiques par une diminution de température. La stabilité des corps exo- ou endothermiques est facilement déductible, les uns le sont à chaud, les autres à froid.

Le raisonnement est identique pour les variations de pression : « Si l'on comprime un

système en équilibre, il réagit de façon à diminuer la pression ». L'exemple classique de la synthèse de l'ammoniac est démonstratif.

$$\underset{4\ \text{vol.}}{N_2 + 3\,H} \rightleftharpoons \underset{2\ \text{vol.}}{2\,NH_3}$$

L'augmentation de pression diminue le nombre de molécules gazeuses, occupant moins d'espace et déplace l'équilibre vers 2 NH_3 (2 vol.). De façon générale, l'équilibre se déplacera dans le sens où le nombre de molécules gazeuses diminuera.

Enfin, si l'on augmente un des termes d'une réaction d'équilibre, cette dernière se déplace dans le sens de la disparition de ce terme surajouté. L'estérification de l'alcool est limitée par la quantité d'ester formé; en augmentant la quantité d'alcool, il se forme davantage d'ester.

$$\text{Alcool} + \text{acide} \rightleftharpoons \text{ester} + \text{eau.}$$

Mais si l'on supprime l'eau par un moyen quelconque, l'équilibre se déplacera dans le sens de sa production et augmentera le rendement en ester.

Ce que nous venons de voir explicite les observations de Berthollet qui sont énoncées de la manière suivante :

« Une réaction est possible et complète lorsqu'un des corps produits de la réaction s'élimine, étant insoluble ou volatil. »

La réaction réagira jusqu'au bout, dans ce cas-là.

Loi d'action de masse. — Le déplacement de l'équilibre peut s'exprimer quantitativement grâce à la loi d'action de masse. Rappelons cette loi : lorsque existe une réaction d'équilibre du type :

$$A + B \rightleftharpoons C + D$$

on peut admettre que la vitesse V_1 de la réaction dans le sens $A + B \longrightarrow C + D$ est proportionnelle au produit des concentrations respectives de A et B; de même pour la vitesse V_2 dans le sens $C + D \longrightarrow A + B$. A l'équilibre, les vitesses sont égales. A, B, C et D étant les concentrations moléculaires des corps à ce moment-là, on peut écrire :

$$V_1 = K_1 A \times B.$$
$$V_2 = K_2 C \times D$$
$$K_1 A \times B = K_2 C \times D$$

soit

$$\frac{A \times B}{C \times D} = K.$$

Cette formule exprime la Loi d'action de masse de Guldberg et Waage. Elle peut aussi s'écrire en fonction des pressions partielles des gaz. Cette loi est très utile pour les phénomènes d'ionisation ou de dissociation des acides, bases ou sels (Loi d'Ostwald), comme il a été montré par ailleurs.

II. — LA RÉACTION ENZYMATIQUE

Les réactions chimiques, principalement d'équilibre, sont soumises à des conditions de température et de pression dont dépend le rendement sinon la possibilité de réalisation. Si les opérations chimiques existant au sein de la matière vivante respectaient les moyens chimiques du laboratoire, les

conditions de température, de pression, de pH, seraient parfaitement incompatibles avec la matière elle-même. L'organisme humain est pourtant le siège d'un nombre considérable de réactions dans lesquelles il puise l'énergie nécessaire à l'entretien de sa structure et de son fonctionnement vital, et qui lui permettent de réguler en fonction du milieu qui l'entoure. Les produits énergétiques et les matériaux sont empruntés au milieu extérieur pour devenir les substrats d'une cascade de réactions. Le système clé de transformation est d'un type particulier, c'est la réaction enzymatique dont le mécanisme fait apprécier les possibilités et les propriétés de l'organisme tout entier.

Définition. — La réaction enzymatique peut être définie comme une réaction catalytique, dont le catalyseur appelé « enzyme » est un produit du métabolisme cellulaire, dont la spécificité peut atteindre la plus grande finesse, et qui se comporte le plus souvent comme une réaction d'équilibre.

1° **La réaction est catalytique.** — L'activation d'un des deux corps qui entrent en réaction est nécessaire au déclenchement de celle-ci. En effet, une molécule qui réagit part d'un niveau d'énergie déterminé, passe par un niveau plus élevé pour aboutir à un niveau plus bas que celui de départ. L'activation initiale réclame une certaine quantité d'énergie considérablement réduite par un catalyseur, qu'il soit minéral ou organique, tel l'enzyme. Ce dernier augmentera donc la *vitesse* de la réaction qui dépend de l'énergie d'activation, et, sans lui, un certain nombre d'opérations chimiques ne seraient pas réalisables.

De plus, en présence d'enzyme il y a un plus grand nombre de réactions par unité d'énergie car un plus grand nombre de molécules est activé.

2° **L'enzyme est un produit du métabolisme.** — L'enzyme, « biocatalyseur », est une substance organique produite par le métabolisme de l'organisme vivant. Il semble, en effet, que cette possibilité de synthèse soit due à la présence d'un gène particulier. Ce phénomène a été démontré indiscutablement chez « Neurospora crassa » dont les gènes ont été modifiés par les rayons X ou U. V.

3° **La réaction est spécifique.** — Au milieu de la complexité des réactions chimiques réalisées, cette qualité est évidemment indispensable. La spécificité peut atteindre la plus grande finesse. L'enzyme est spécifique soit du substrat, soit du type de réaction chimique, soit du type de liaison chimique, soit même de la configuration stéréochimique du substrat; par exemple, certains enzymes provoquent des transformations de corps de la série — *l* et non de la série — *d*.

4° **La réaction est réversible.** — L'enzyme, étant un catalyseur, doit être capable d'influencer une réaction dans un sens ou dans l'autre. Modifiant la constante de vitesse, il ne modifie pas la constante d'équilibre de cette réaction. Toutefois ce fait n'est pas général; la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate (Ester de Robison), dûe à l'hexokinase, n'est pas réversible, et c'est un autre enzyme, une phosphatase, qui assure la réaction

inverse. La réversibilité d'une réaction est évidemment la grande possibilité de régulation, de même qu'elle permet à l'ánabolisme et au catabolisme d'emprunter les mêmes réactions chimiques, les mêmes voies.

Nomenclature, nature et structure de l'enzyme.

La convention actuelle forme le nom de l'enzyme à partir du nom du substrat suivi du suffixe *-ase*. Les enzymes agissant sur les graisses sont appelés « *lipases*, » sur l'urée, « *uréase* », ainsi de suite....

On a longtemps prétendu au fractionnement possible de l'enzyme en deux fractions l'*apo-enzyme*, de nature protéique, thermolabile, non dialysable, le *co-enzyme*, de nature non protéique, thermostable, dialysable appelé aussi groupement prosthétique. La réunion de ces deux parties donne seule l'activité de l'ensemble, appelé *hétéro-enzyme*.

Les coenzymes peuvent être de la nature la plus variée :

— des métaux : Zn, Cu, Mg, Mn.
— des métalloïdes : P.
— des vitamines : B_1, B_2, B_6, PP.
— des composés à groupement thiol : tel le coenzyme A.
— des groupements ferro-porphyriques : tels les cytochromes.

Toutefois, Northrop en particulier, n'a pas pu montrer l'hétérogénéité de la pepsine et les hydrolases n'ont paru être que de simples protéines. Ces enzymes ne semblent pas nécessiter de co-enzymes pour être actifs. Le nom d'*holo-enzymes* leur a été attribué.

Il existe quelquefois un précurseur inactif de l'enzyme, « le zymogène », nécessitant lui-même un activateur appelé « Kinase ». Le trypsinogène du pancréas est activé dans l'intestin grêle par l'entérokinase élaborée dans la muqueuse duodénale. Il en est de même pour le pepsinogène de l'estomac, activé par le ClH à un pH inférieur à 6. Des catalyseurs minéraux classiques, Co, Ni, Mn, semblent remplir aussi ce rôle.

Enfin, l'organisme est capable d'élaborer des « anti-enzymes », protéines capables d'inhiber les enzymes, comparables à des anticorps.

Mécanisme.

La cellule possède environ un millier d'enzymes, capables de réagir pratiquement avec tous les composés organiques et même inorganiques rencontrés dans la nature, et de réaliser avec eux un nombre respectable de réactions chimiques, en particulier de dégrader ou de reconstituer les structures et de produire de l'énergie; par des hydrolyses, des phosphorylations, des estérifications, des décarboxylations et surtout des oxydoréductions.

L'idée générale, proposée par Michaelis et Menten (1913) est que l'enzyme se combine avec le substrat, ce qui dans un stade intermédiaire permet la réaction intime. Puis les produits de la réaction apparaissent et l'enzyme se retrouve dans son état initial, comme un véritable catalyseur. La combi-

naison intermédiaire enzyme-substrat, serait telle que : $E + S \rightleftharpoons E.S.$ L'équation représente l'équilibre, la fraction S combinée à E étant faible par rapport au total de S. Le taux de la réaction est proportionnel à la concentration de [E. S.]. Michaelis a établi que :

$$(1) \qquad \frac{[E][S]}{[ES]} = Km.$$

La constante Km est dite constante de dissociation. La quantité totale d'enzyme E_t est :

$$(2) \qquad [Et] = [E] + [E.S.]$$

Des équations (1) et (2), on déduit que :

$$(3) \qquad [E.S.] = [E_t]\frac{[S]}{Km + [S]}.$$

Autrement dit, le taux de la réaction est proportionnel à la concentration totale d'enzyme E_t. Lorsque la constante Km est égale à [S],

$$(4) \qquad [E.S.] = [E] = 1/2\,[E_t].$$

La vitesse maxima de la réaction étant obtenue lorsque la totalité de l'enzyme est combinée au substrat, la relation (4) montrant que la moitié de l'enzyme ($1/2\ Et$) est combinée au substrat, on déduit que, pour une concentration donnée d'enzyme, Km est égal à la concentration de substrat qui donne la $\frac{\text{Vitesse maxima}}{2}$.

On peut déduire de tout cela que l'affinité de l'enzyme pour le substrat est d'autant plus grande que Km est plus petit (la combinaison transitoire entre S et E est d'autant plus grande).

Démontrant que la constante de Michaelis est égale à la concentration moléculaire de substrat nécessaire pour obtenir une vitesse de réaction égale à $\frac{\text{Vitesse maxima}}{2}$, on peut ainsi caractériser l'enzyme.

Il va de soi que la vitesse de la réaction sera encore, à chaque instant, fonction de la quantité de substrat restant. La réaction est dite d'ordre zéro lorsque la relation entre la quantité de substrat utilisé et le temps d'action de l'enzyme est linéaire. La vitesse de la réaction se confond alors avec la vitesse initiale, ce qui implique une quantité de substrat en large excès, restant donc pratiquement la même pendant toute la réaction.

Les réactions sont toutefois plus souvent du premier ordre, la quantité de substrat diminuant progressivement, la vitesse étant alors proportionnelle à la quantité de substrat restant.

Enzymes d'oxydo-réduction. — Michaelis et Menten ne considéraient, dans l'exposé de leur première théorie, qu'un substrat en fonction d'un enzyme. En s'attachant plus particulièrement à l'étude des enzymes d'oxydoréduction, de nombreux points ont été considérés et les données peuvent s'étendre aux enzymes en général.

Lors d'un phénomène d'oxydoréduction, il faut un donneur et un accepteur d'électrons. L'enzyme, catalyseur, va permettre l'échange. Dans ce cas, deux substrats et un enzyme sont présents. On doit donc concevoir un complexe trimoléculaire, formé par l'association de l'enzyme, de l'accepteur et du donneur d'électrons, dans des réactions bimoléculaires, enzyme-donneur, enzyme-accepteur. On ne peut mieux faire que de citer les paroles de Michaelis :

« Supposons que l'enzyme puisse se combiner non seulement avec le substrat à oxyder, mais encore avec l'agent oxydant. La structure spécifique de l'enzyme conduit à une orientation définie et à une juxtaposition des corps. Si une molécule de chacun de ces corps se trouvait en solution, la chance de transfert d'un électron de l'un à l'autre pendant le temps bref de la collision serait pratiquement nulle. Si ces deux corps sont emprisonnés dans la combinaison ternaire, il y a beaucoup plus de chances que le transfert se réalise. »

Le deuxième point capital est que dans ce genre de réaction, des échanges électroniques se font par *un électron à la fois*, alors que les électrons sont généralement réunis par paire. « Le transfert d'un seul électron fait apparaître ce que l'on appelle un radical libre, élément instable doué d'un grand pouvoir réactionnel. A partir de là, l'oxydation peut prendre place immédiatement et spontanément. »

L'enzyme peut réagir dans des réactions à échange de un ou deux électrons et changer ainsi de valence, ce qui permet de concevoir qu'il peut devenir le substrat d'un autre enzyme. (Les cytochromes par exemple.) Le coenzyme ainsi peut être un substrat. Beaucoup de déshydrogénases sont actives en présence de coenzyme I ou II et l'on peut écrire :

$$\text{alcool déshydrogénase} \rightleftharpoons \text{protéine spécifique} + \text{Coenzyme I.}$$

La protéine spécifique peut être alors considérée comme étant l'enzyme, le coenzyme I étant un substrat et non un groupe prosthétique d'où :

$$\text{alcool} + \text{coenzyme} \overset{\text{enzyme}}{\rightleftharpoons} \text{acétaldéhyde} + \text{Coenzyme } H_2.$$

Ajoutons que la juxtaposition ne semble pas nécessaire pour une oxydoréduction, mais le donneur et l'accepteur doivent être réunis dans un système capable de résonance, par exemple un système organique, ou un métal, ou les deux. Nous voyons donc apparaître la constitution de l'enzyme, apoenzyme et co-enzyme, ou l'apo-enzyme seul, ou le métal seul (catalyse classique de chimie minérale). La spécificité sera complète lorsqu'un seul accepteur et un seul donneur seront connus. Il arrive souvent dans la pratique que plusieurs donneurs ou accepteurs puissent utiliser un même enzyme.

Donc, toutes les réactions enzymatiques se passent par échange d'électrons célibataires et non appariés; un complexe ternaire donneur-enzyme-accepteur doit se former pour aboutir à une réaction totale du type :

$$\text{donneur} + \text{enzyme} \rightleftharpoons \text{enzyme} - \text{donneur}$$

$$\text{enzyme} - \text{donneur} + \text{accepteur} \rightleftharpoons \text{accepteur} - \text{enzyme} - \text{donneur}$$

$$\text{accepteur} - \text{enzyme} - \text{donneur} \rightleftharpoons \text{produits} + \text{enzyme.}$$

Bien que non caractérisés directement, ces complexes sont très largement probables et d'ailleurs recoupés par des méthodes indirectes.

En réunissant les hypothèses de Pauling et de Michaelis on peut dire que « l'enzyme d'oxydo-réduction peut être défini comme une molécule protéique ayant plusieurs centres actifs à sa surface, points d'ailleurs très précis. L'un de ces emplacements sera spécifique du groupe prosthétique, lorsqu'un tel groupe sera nécessaire. Les autres points actifs sont dévolus en partie au substrat donneur, en partie à l'accepteur. La spécificité varie avec l'enzyme et est attribuée à sa forme et aux distances inter-atomiques à la surface des emplacements, spécialement aux distances interatomiques entre les atomes qui forment des liaisons chimiques avec le substrat. Ces liaisons facilitent le transfert des électrons entre les donneurs et les accepteurs. Enfin, les emplacements du donneur et de l'accepteur doivent être réunis par un système capable de résonance. Dans quelques cas, le groupe prosthétique peut servir d'emplacement spécifique. On pense, toujours dans le même esprit, que la liaison entre l'enzyme et le substrat est probablement une liaison entre deux radicaux libres formés dans une oxydo-réduction avec échange d'un seul électron, la liaison étant stabilisée par résonance. Le groupe prosthétique peut servir aux transferts de l'électron ou au maintien d'états stables ».

On se rend compte que l'apparition de radicaux libres pourrait déclencher une série de réactions en chaîne. L'électron célibataire du radical libre cherche à s'apparier puisque les électrons vont toujours par paire. Mais, en s'appariant, il crée, sur la molécule attaquée, un nouvel électron célibataire, qui cherchera à s'apparier jusqu'à l'obtention d'une molécule stable à électrons appariés; la réaction alors s'arrête. Il est assez improbable que les radicaux libres dans le solvant jouent un rôle appréciable dans le métabolisme cellulaire. Il est beaucoup plus probable que ces radicaux sont concrétisés dans les complexes binaires, enzyme-donneur ou enzyme-accepteur, ou ternaire-donneur-enzyme-accepteur. L'enzyme serait une machine à faire des radicaux libres, et ainsi diminuerait l'énergie d'activation nécessaire aux molécules pour leur permettre d'entrer en réaction.

Il apparaît enfin qu'un enzyme est probablement plus spécifique envers le substrat avec lequel il forme le complexe binaire qu'envers le substrat avec lequel il fait le complexe ternaire.

Voyons enfin dans quelle mesure les équilibres sont influencés ou non par la concentration en enzyme et son état de valence.

Lorsqu'on écrit :

$$2 \text{ coenzyme } H_2 + O_2 \rightleftharpoons 2 \text{ coenzyme} + 2\ OH_2$$

cette réaction est en fait catalysée par un système comprenant au moins trois enzymes, une flavine, un cytochrome et la cytochrome-oxydase. Dans un système clos, avec une quantité définie d'oxygène, ne pouvant constamment régénérer l'enzyme, la réaction d'équilibre dépendra de ce dernier. Mais, dans les milieux biologiques, il y a toujours suffisamment d'accepteur terminal (l'oxygène par exemple); l'équilibre ne dépend donc pas de la quantité d'enzyme. D'ailleurs, dans les réactions métaboliques de la cellule il n'y a jamais d'équilibre stable, de nouveaux substrats intégrant continuellement les systèmes.

Inhibition. Activation.

Inhibition. — L'inhibition des systèmes enzymatiques découle de ce qui précède :

a) Retrait du substrat par une réaction compétitive.

b) Dénaturation ou précipitation de l'enzyme à haute température, par les rayons X ou U. V., par des pH trop élevés ou trop bas.

c) Action de certains agents non spécifiques de surface tels que l'uréthane ou l'alcool octylique.

d) Agents réagissant avec certains groupes spécifiques, tels que les réactions patronnées par un enzyme possédant un groupe — SH, freinées par l'acide iodacétique, les arsenoxides.

e) Substances à configuration chimique identique au substrat normal de la réaction. C'est le cas de l'acide malonique qui interfère avec l'acide succinique sur la fonction donneur de l'enzyme, mais pas avec l'accepteur, qui se trouve sur un point différent de la surface de ce dernier. L'enzyme est alors incapable de choisir entre l'acide malonique et l'acide succinique.

f) Substances qui agissent à l'emplacement d'attachement normal des groupes prosthétiques.

g) Composés formant des complexes actifs avec les métaux du groupe prosthétique. Les cyanures complexent le Fer des cytochromes.

Activateurs. — Ils peuvent être proches des co-enzymes, mais restent facilement dissociables de l'apo-enzyme. Le métal activateur peut être remplacé par un métal de même valence. Le Magnésium est le plus courant. Sont activateurs les corps qui protègent l'enzyme contre la dénaturation. Ce sont généralement des corps protéiques, les haptoenzymes, dont l'haptoglobine est un des mieux connus.

Enfin, sont activateurs les corps qui inactivent les inhibiteurs.

Conditions d'action.

Nous pourrons les résumer en disant que la réaction enzymatique dépend :

1° *de la concentration en substrats.*

2° *de la concentration en enzymes.*

3° *du pH.* Pour chaque enzyme il existe un pH optimum.

4° *de la température.* Théoriquement, la température augmente la vitesse de la réaction de telle sorte que $Q_{10} = 2$, c'est-à-dire que la vitesse double pour une élévation de température de 10 °C. Mais la température dénature l'enzyme lui-même. De ces deux phénomènes contraires résulte une température optimum d'action.

5° *Des produits de la réaction.* La réaction est soumise à la loi d'action de masse.

6° *Des radiations.* En général, la lumière et les radiations l'inactivent;

l'amylase salivaire par contre semble activée par la lumière dans le rouge et le vert.

7° *Des effets d'oxydo-réduction.*

8° *La nature et la concentration des sels* pouvant agir par leur action propre, ou par leur effet sur le pH.

Les enzymes sont classés d'après les réactions chimiques qu'ils réalisent et d'après les substrats auxquels ils s'adressent.

III. — SUBSTRATS ENZYMATIQUES

On a coutume de classer les corps chimiques rencontrés dans l'organisme humain ou utilisés par lui, en trois grandes catégories, les Glucides, les Protides, les Lipides. Les frontières entre chaque classe ne sont pas nettes et il est souvent difficile de dénommer certains corps « glucides » plutôt que « protides » ou « lipides ». Leur interdépendance se retrouve d'ailleurs au niveau des carrefours métaboliques.

On distingue enfin les vitamines et les hormones.

A. — LES GLUCIDES

Les glucides, encore appelés « hydrates de carbone », ont une formule brute du type $Cn\ (OH_2)n'$. Ils possèdent dans leur molécule, soit à l'état libre, soit à l'état combiné, une ou plusieurs molécules d'oses, c'est-à-dire une ou plusieurs molécules de sucres non hydrolysables. Les C portent une fonction alcool, primaire ou secondaire, à l'exception de l'un d'entre eux porteur d'une fonction aldéhyde (aldoses) ou cétone (cétoses). Le type des aldoses est le dextrose ou glucose, le type des cétoses est le lévulose ou fructose.

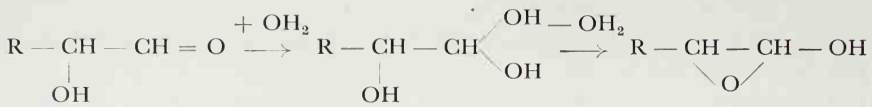
Les oses peuvent être associés entre eux par leur fonction aldéhyde ou cétone et donnent ainsi naissance aux *Osides*. Lorsque l'hydrolyse de ces produits conduit exclusivement à des oses, ce sont des *Holosides*, lorsque l'hydrolyse fournit à la fois un ose et un autre corps, ce sont des *Hétérosides* ou *Glucosides*.

Un très grand nombre de corps naturels, les nucléoprotéides, les phosphonucléotides ou cérébrosides, les glucosides cardiotoniques sont donc réunis sous le nom d'Hétérosides.

LES OSES

— *Dioses* : Aldéhyde glycolique.
— *Trioses* : Aldéhyde glycérique (aldose); dihydroxyacétone (cétose).
— *Tétroses* : Erythrose (aldose); érythrulose (cétose).
— *Pentoses* : Ribose, arabinose, xylose (aldoses); ribulose (cétose).
— *Hexoses* : Glucose, mannose, galactose (aldoses); fructose (cétose).

Structure. — On admet, depuis Tollens, que les aldoses possèdent une fonction pseudoaldéhydique

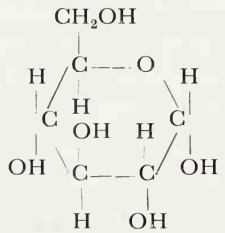


Les cétoses seraient de même sous forme pseudocétonique. Ces corps, qui appartiennent à la série linéaire des corps organiques, peuvent être alors représentés sous forme hétérocyclique, et cela en deux combinaisons possibles, selon que la liaison se fait entre les carbones C_1 et C_5 (forme stable cyclopyranique) ou C_1 et C_4 (forme instable cyclofuranique).

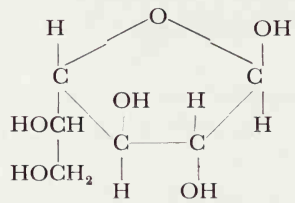
En tenant compte de la mutarotation dont nous allons parler plus loin, le glucose peut exister en solution sous cinq formes différentes :

— forme décyclisée (aldéhydique);
— deux formes α (pyranique, furanique);
— deux formes β (— —)

Glucopyranose.



Glycofuranose.



Pouvoir rotatoire. — Les oses naturels, en solution, dévient la lumière polarisée. Cela est dû à la présence dans la molécule d'atomes de C dissymétriques. Deux formes α et β sont possibles pour chacun des isomères optiques, conséquence de la formation d'une fonction pseudo-aldéhydique, rendant assymétrique le C porteur de cette fonction. C'est le phénomène de mutarotation.

Alcalinolabilité. Pouvoir réducteur. — L'addition d'une faible quantité d'alcali à une solution fraîche de glucose fait cesser immédiatement la mutarotation, pour un pH aux environs de 8-9. Lorsque l'alcalinité de la solution augmente, au bout d'un temps suffisant, du lévulose et du mannose apparaissent. En milieu alcalin plus concentré, toujours au bout d'un temps suffisant, le glucose se transforme presque totalement en acide lactique, la molécule, fractionnée en deux parties, subissant des phénomènes d'oxydo-réduction.

Les oses sont doués de pouvoir réducteur vis-à-vis des métaux lourds, en solution alcaline, à une température de 80° à 100°. Cette propriété est peut-être plus remarquable encore avec les cétoses qu'avec les alcaloses.

Certains des caractères des aldéhydes ne se retrouvent pas chez les oses, bien que la présence de cette fonction soit indiscutable. Ils n'ont pas la facile

oxydabilité des aldéhydes, ils ne recolorent pas la fuchsine décolorée par le bisulfite (R. de Schiff). La fonction semi-acétal (pseudo-aldéhydique) invoquée par Tollens, paraît être encore l'explication la meilleure.

Formation d'osazones. — Les hydrazines, la phénylhydrazine en particulier, donnent des composés dits « osazones », caractéristiques du groupement fonctionnel de l'ose, et les cristaux formés permettent souvent l'identification microscopique du sucre.

DIHOLOSIDES

Saccharose : glucose + lévulose — Non réducteur (les deux sucres étant liés par leur fonction réductrice), il ne donne pas d'osazone.

Lactose : galactose + glucose } Réducteurs.
Maltose : glucose + glucose. }

TRIHOLOSIDES

Gentianose : glucose + glucose + fructose.
Raffinose : galactose + glucose + fructose.
Ces sucres, que l'on rencontre dans le règne végétal, ne sont pas réducteurs.

POLYHOLOSIDES

Holosides. — **Le glycogène.** — C'est la substance glucidique de réserve que l'on rencontre surtout dans le foie et les muscles. Son poids moléculaire est voisin de 2 500, sa structure est proche de l'amylopectine, constituant de l'amidon.

— **Dextrines.** — Polymères de poids moléculaire inférieur à celui de l'amidon, apparaissant lors de l'hydrolyse acide de ce dernier.

— **L'amidon** a un poids moléculaire situé entre 20 000 et 50 000. Les oses qui le composent forment entre eux de l'amylose et de l'amylopectine.

— **La cellulose. Les substances polyuroniques,** de poids moléculaire plus élevé.

Hétérosides. — Leur hydrolyse produit une fraction glucidique et un aglycone, non glucidique.

a) **Mucopolysaccharides.** — L'hydrolyse fournit, en plus du sucre, des substances azotées ou acides.

Produits azotés. — Ces sucres azotés sont principalement la glucosamine (Chitosamine) où un radical — NH_2 remplace -OH sur le carbone 2; elle caractérise les mucoïdes; la galactosamine (chondrosamine) caractérisant les chondroïdes. Le groupe aminé des osamines est souvent acétylé.

Produits acides. — Les polyosides azotés peuvent être liés à des acides tels que l'acide sulfurique, l'acide chondroïtine sulfurique (cartilage) ou mucoïtine sulfurique : (mucine du suc gastrique), ou tels que l'acide glycuronique, l'acide hyaluronique (tissu conjonctif, humeur vitrée); dans l'héparine, la glucosamine et l'acide glycuronique sont alternés.

b) **Nucléotides.** — Ils seront étudiés séparément.

B. — LES LIPIDES

Le nom de Lipide est donné à un groupe de substances dites grasses, insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques (éther, chloroforme, benzène), le plus souvent esters d'acides gras, utilisables par le métabolisme des organismes vivants. Les lipides comprennent donc les graisses, les huiles, les cires et les composés s'y rattachant. Ce sont des éléments constitutifs très importants de certains groupes de cellules (système nerveux).

COMPOSANTS DES LIPIDES

Les substances en dérivant par hydrolyse sont généralement :

— des acides gras, saturés ou insaturés, du glycérol, des stérols, des alcools autres que le glycérol et les stérols, des aldéhydes grasses.

Propriétés.

Les acides gras possédant moins de 12 atomes de carbone sont solubles dans l'eau; les autres sont solubles dans les solvants organiques.

Les sels alcalins de ces acides ou savons sont solubles dans l'eau, les sels alcalino-terreux et les sels de plomb sont insolubles. Les acides gras sont donc saponifiables (indice de saponification). Selon le nombre de fonction alcool qu'ils possèdent, ils sont acétylables (indice d'acétylation).

Les halogènes se fixent quantitativement sur leurs doubles liaisons (indice d'iode).

Les acides gras saturés sont difficilement oxydables. Les acides gras insaturés le sont. L'oxydation ménagée conduit ces derniers aux hydroxyacides, l'oxydation brutale rompt les chaînes.

Les acides gras, insaturés, par hydrogénation catalytique, donnent les acides saturés correspondants.

Classification.

Les acides gras. — L'acide butyrique est théoriquement le premier terme de la série. Énumérons quelques-uns des plus importants.

a) **Acides gras saturés** ($C_nH_{2n+1}COOH$)

Acide butyrique C_3H_7COOH } Ils occupent une place importante dans le métabolisme
— β hydroxybutyrique } cellulaire.
Acide Palmitique $C_{15}H_{31}COOH$ Courant dans les graisses animales et végétales.
Acide stéarique $C_{17}H_{35}COOH$

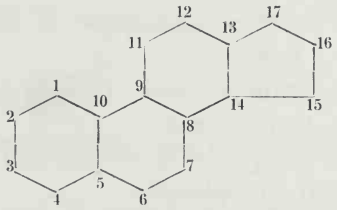
b) **Insaturés** : possédant une double liaison (1 F)

1 F $C_nH_{2n-1}COOH$
Acide crotonique $CH_3 — CH = CH — COOH$
Acide oléique $CH_3 — (CH_2)_7 — CH = CH\ (CH_2)_7COOH$
2 F $C_nH_{2n-3}COOH$ Acide linoléique
3 F $C_nH_{2n-5}COOH$ — linolénique
4 F $C_nH_{2n-7}COOH$ — arachidonique
5 F $C_nH_{2n-9}COOH$ — clupadonique

Certains acides possèdent des groupes hydroxyles (— OH) :
— Acide ricinoléique du ricin.
ou des groupes cycliques :
Acide chaulmoogrique (du chaulmoogra).

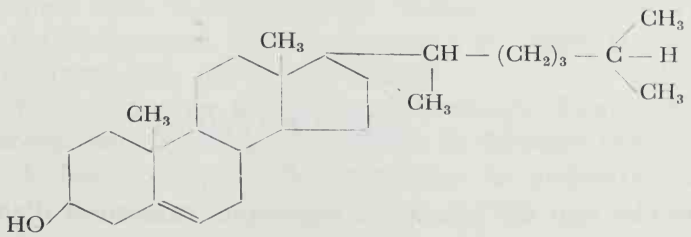
Alcools. — Ce sont le glycérol $CH_2OH — CHOH — CH_2OH$ le cholestérol ou des alcools de poids moléculaire plus élevé. Parmi les alcools insaturés se rencontrent des pigments (Le phytol est constituant de la chlorophylle).

Stérols. — Le squelette cyclique suivant leur est commun.



Des groupes méthyls (— CH_3) sont fréquemment fixés en 10 et 13, des groupes hydroxyles (— OH) en 3, une chaîne latérale en 17. Lorsque la molécule, possédant un ou plusieurs hydroxyles, ne contient pas de groupe carboxyle, ce sont des stérols, sinon des stéroïdes.

Le cholestérol se retrouve dans toutes les cellules de l'organisme :



Le coprostérol, dérivé du précédent par réduction, se retrouve dans les fèces. L'ergostérol est rencontré dans les levures et l'ergot de seigle. Des élé-

ments importants de l'organisme humain se rattachent aux stéroïdes, comme les acides biliaires, les hormones sexuelles, les hormones du cortex surrénalien, les vitamines D.

Les aldéhydes grasses. — Elles proviennent généralement de la réduction des acides gras et existent dans les graisses à l'état libre ou combiné.

Amino-alcools. — L'éthanolamine ou colamine $CH_2OH - CH_2NH_2$ est le premier terme. La triméthylation de ce corps produit la choline. Cette dernière, acétylée, conduit à l'acétylcholine, oxydée et cyclisée à la bétaïne.

CLASSIFICATION

Lipides simples. — Ce sont des esters d'acides gras avec des alcools variés.

Graisses. — Triesters du glycérol. Les trois fonctions alcools sont le plus souvent estérifiées par des acides gras différents.

Cires. — Ce sont des esters d'alcools autres que le glycérol, alcool cétylique (C_{16}) chez les cérides, des esters de stérols, chez les stérides.

Lipides composés. — Ce sont des esters d'acides gras contenant des groupes variés en plus de l'alcool et de l'acide gras.

Phospholipides. — Un acide phosphorique et un radical aminé sont présents.

a) *Lécithines* (Phosphoaminolipides). L'acide phosphorique est estérifié par la choline (cerveau, jaune d'œuf).

b) *Céphalines.* L'acide phosphorique est estérifié par la colamine.

c) *Plasmalogènes.* Acétal phosphatides.

d) *Sphingomyélines.*

Cérébrosides. — Ce sont des composés des acides gras avec des carbohydrates, ne contenant pas d'acide phosphorique, mais des fonctions amides et du galactose, d'où le nom de galactolipides qu'on leur donne quelquefois.

Autres composés lipidiques. — Sulfolipides et Aminolipides.

C. — LES PROTIDES

Les protides sont des substances organiques constituées d'atomes de C, H, O, N, séparables en acides aminés, en peptides (union d'un petit nombre d'acides aminés) et protéides qui, selon les produits d'hydrolyse, se nomment holoprotéides (protéides) ou hétéroprotéides.

ACIDES AMINÉS

Les acides aminés sont unis entre eux par une liaison peptidique, condensation avec perte d'OH_2 du — COOH de l'un avec l' — NH_2 de l'autre, ce qui donne le motif de la chaîne polypeptique (Fischer).

$$\begin{array}{ccccccc} -\mathrm{CH} & - & \mathrm{CO} & - & \mathrm{NH} & - & \mathrm{CH}- \\ | & & & & & & | \\ \mathrm{R_1} & & & & & & \mathrm{R_2} \end{array}$$

Propriétés.

— Un acide aminé possède donc une fonction acide et une fonction amine, généralement primaire, telle que :

$$\begin{array}{c} \mathrm{H} \\ | \\ \mathrm{R} - \mathrm{C} - \mathrm{COOH} \\ | \\ \mathrm{NH_2} \end{array}$$

Il possède donc un ou plusieurs C asymétriques, permettant de distinguer deux séries *l*- et *d*-, et donnant d'autre part un pouvoir rotatoire.

— Les protides peuvent ioniser soit leur fonction acide, soit leur fonction basique (amine) et se comporter en corps dipolaires ou amphotères.

$$\begin{array}{c} \mathrm{R} - \mathrm{COO^-H^+} \\ | \\ \mathrm{NH_2} \end{array} \qquad\qquad \begin{array}{c} \mathrm{R} - \mathrm{NH_3^+OH^-} \\ | \\ \mathrm{COOH} \end{array}$$

Avec OH_2

Les conséquences en sont :

1° Un acide aminé dissous dans l'eau pure donne un pH caractéristique, le pH iso-ionique.

2° Lorsque l'acide aminé se comporte comme un corps électriquement neutre, fonction du nombre de ses fonctions acides et amines, un pH caractéristique et critique est obtenu, appelé point iso-électrique, le protide dissous dans l'eau précipite.

3° En solution acide, l'acide aminé se comporte comme une base, en solution alcaline comme un acide.

Le protide est donc doué de pouvoir tampon.

4° En milieu salin, l'acide aminé se déplace à l'intérieur d'un champ électrique; son déplacement est proportionnel à sa nature. Il peut donc être soumis à l'électrophorèse, qui le caractérisera.

5° La chromatographie sur résines échangeuses d'ions est réalisable.

6° Le dosage peut appliquer la méthode de Sorensen (formol titration). L'addition de formol bloque NH_2, permettant la titrimétrie classique du — COOH.

$$\begin{array}{c} \mathrm{R} - \mathrm{CH} - \mathrm{COOH} + \mathrm{HCHO} \\ | \\ \mathrm{NH_2} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \mathrm{R} - \mathrm{CH} - \mathrm{COOH} + \mathrm{OH_2} \\ | \\ \mathrm{N} = \mathrm{CH_2} \end{array}$$

7° Les protides donnent, avec la ninhydrine, une coloration bleu-violet, avec l'acide β-naphtoquinone sulfonique, une coloration rouge.

8° Ils sont solubles plus ou moins dans l'eau et sont précipités par l'alcool.

Classification des acides aminés.

Les α-aminoacides, dont le radical aminé est fixé sur le carbone voisin du radical -COOH (position dite α du radical aminé) sont les éléments constitutifs de base des protéines.

Ils sont classables en amino-acides neutres, 1 NH_2, 1 COOH
— acides, 1 NH_2, 2 COOH
— basiques, 2 NH_2, 1 COOH

Ils seront énumérés par nombre croissant d'atomes de Carbone.

Amino-acides neutres.

Aliphatiques.

a) *Glycine* (ou glycocolle). $CH_2NH_2 — COOH$

Alanine $CH_3 — CHNH_2 — COOH$

γ Aminobutyrique $CH_2NH_2 — CH_2 — CH_2 — COOH$

Valine $(CH_3)_2CH — CHNH_2 — COOH$

Leucine $(CH_3)_2CH — CH_2\,CHNH_2 — COOH.$

Isoleucine $CH_3 — CH_2 — CH(CH_3) — CHNH_2 — COOH$

b) *Avec une fonction alcool.*

Sérine $CH_2OH — CHNH_2 — COOH$

Thréonine $CH_3 — CHOH — CHNH_2 — COOH.$

c) *Avec du soufre.*

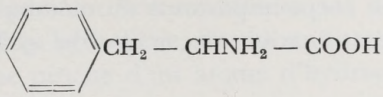
Cystine $CH_2 — CHNH_2 — COOH$
$|$
S
$|$
S
$|$
$CH_2 — CHNH_2 — COOH.$

Cystéine
$|$
SH
SH
$|$

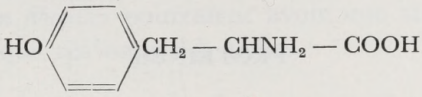
Méthionine $CH_3 — S — CH_2 — CH_2\,CHNH_2 — COOH.$

Aromatiques.

a) Phénylalanine.

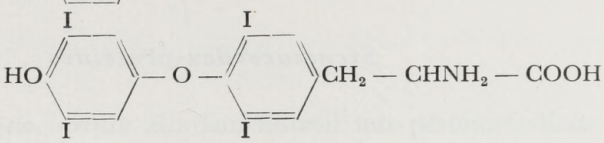


Tyrosine.



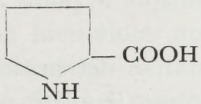
b) Iodés.

Thyroxine.

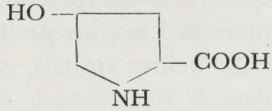


c) Hétérocycliques.

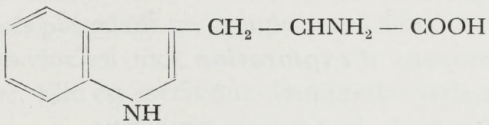
Proline.



Hydroxyproline.



Tryptophane.



Amino-acides acides.

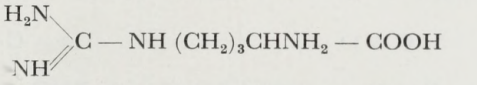
— Acide aspartique. $HOOC — CH_2 — CHNH_2 — COOH$.
La monoamide est l'asparagine $H_2NCO — CH_2 — CHNH_2 — COOH$.
— Acide glutamique $HOOC — CH_2 — CH_2 — CHNH_2 — COOH$.
La monoamide est la glutamine.

Amino-acides basiques.

Aliphatiques.

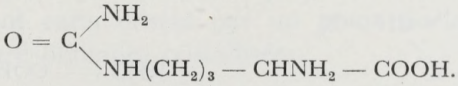
Lysine. $H_2N — CH_2 — (CH_2)_3 — CHNH_2 — COOH$

Arginine.

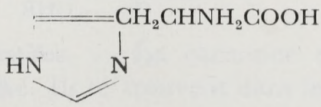


Ornithine. $H_2N — CH_2 — (CH_2) CHNH_2 — COOH$

Citrulline.



Aromatique-Hétérocyclique. Histidine (qui, par dicarboxylation, donne l'histamine)



Les acides aminés précédemment décrits sont obtenus par hydrolyse des protéines. Ce sont des corps importants du métabolisme intermédiaire, donnant naissance par désamination aux acides du cycle de Krebs.

PROTÉINES

Structure des protéines.

Les acides aminés sont liés les uns aux autres, en plus ou moins grand nombre, par des liaisons peptidiques — CO — NH. Ce sont des peptides, oligo- ou polypeptides. Lorsque le poids moléculaire s'élève, ce sont des protéines.

Par l'hydrolyse et l'analyse des acides aminés ainsi obtenus, par l'étude de leurs propriétés physiques, il a été possible d'avancer quelques théories sur la constitution des protéines. Les plus petites molécules protéiniques sont constituées par l'union de 288 acides aminés, généralement associés en arrangements périodiques.

Les moyens d'exploration sont les suivants :

— Analyse chimique.

— Mesure de la pression osmotique.

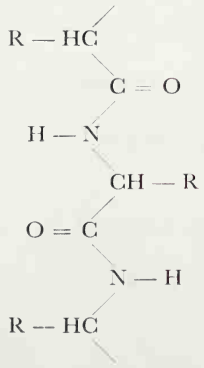
— Constante de diffusion.

— Intensité de la lumière diffusée.

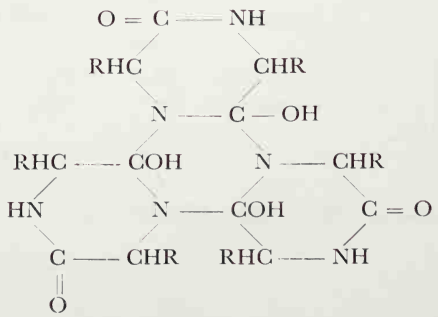
— Ultracentrifugation (Svedberg). La vitesse de sédimentation ou l'équilibre de sédimentation des protéines est proportionnelle à leur poids moléculaire.

Une idée de la disposition des différents groupes, de la structure, a pu être acquise par l'analyse aux rayons X.

— Les *protéines fibreuses* seraient constituées par de longues chaînes de polypeptides disposées dans l'axe de la fibre et maintenues entre elles par des interactions entre chaînes latérales et des liaisons hydrogènes. Elles sont disposées en spirales plus ou moins étirées selon l'état de la fibre.



β myosine ou β kératine



Grille.

— Les *protéines globulaires* ont une constitution proche des précédentes. Les interactions latérales peuvent être constituées par des ponts disulfure des cystines, ou des liaisons dites hydrogène, dues à une attraction électrostatique entre un atome d'oxygène proche d'un atome d'hydrogène.

— Les *protéines non fibreuses* pourraient avoir une structure sphérique ou un arrangement cyclique réalisant des grilles.

Propriétés.

Réactions colorées. — 1° R. de Millon : un précipité blanc virant au rouge se produit avec le R. de Millon (nitrate mercurique dans l'acide nitrique).

2° R. du Biuret : une coloration bleu-violet apparaît en présence d'une solution alcaline faible de sulfate de cuivre.

3° R. Xanthoprotéique. L'acide nitrique provoque une coloration jaune qui tourne à l'orange avec un alcali. La réaction décèle un noyau cyclique dans la protéine.

4° R. à la ninhydrine. La réaction est donnée par toutes les protéines mais aussi par tous les composés possédant un groupe amine libre et un groupe carboxyle libre.

5° R. à l'acide glyoxylique. Elle est spécifique du tryptophane.

Floculation. — Les protéines sont précipitées par les acides minéraux concentrés, par les métaux lourds, l'alcool et les solutions salines concentrées. Les alcalis les hydrolysent, une décomposition oxydative s'installe. La chaleur en coagule un grand nombre.

La dénaturation d'une protéine peut être provoquée par de nombreux agents, un changement dans les propriétés physiques et physiologiques survient mais le phénomène peut être réversible. Par contre, la floculation ne l'est pas. La dénaturation est en rapport avec la destruction des interactions latérales des chaînes peptidiques.

Précipitations. — Solutions acides ou alcalines minérales concentrées.
— Métaux lourds.
— R. des alcaloïdes.
— Phénol.
— Chaleur.

Comme leurs acides aminés constitutifs, les protéines sont solubles dans l'eau, sont amphotères, sont caractérisées par un point isoélectrique, par l'électrophorèse, peuvent être obtenues cristallisées.

Classification.

a) ***Peptides.*** — **Dipeptides.** — La carnosine et l'ansérine dérivent de l'histidine et de la β alanine. Ils se trouvent dans les muscles.

Tripeptides. — Le plus important est le glutathion, réunion de l'acide glutamique avec la cystéine et le glycocolle.

La présence de la fonction thiol(— SH) de la cystéine permet deux formes, glutathion réduit et oxydé.

b) ***Protéines simples.*** — Elles contiennent principalement des α amino-acides.

Protéines fibrillaires. — Elles participent à la structure des tissus.

— *Solubles dans les solutions fortement salines :*
fibrinogène du plasma;
myosine du muscle.

— *Insolubles dans l'eau et les solutions salines :*
scléroprotéines, comme les Kératines;
les collagènes.

Ce sont les protéines des tissus de support.

Protéines globulaires. — On peut les classer par poids moléculaire croissant et par leurs solubilités différentes.

— *Protamines.* — Solubles dans l'eau et l'ammoniaque. (Laitances de poissons et cellules en général.)

— *Histones.* — Solubles dans l'eau et les acides dilués. (Partie protéinique des nucléoprotéines.)

— *Prolamines.* — Solubles dans l'alcool à 70-80°, insolubles dans l'eau et l'alcool absolu. (Zéine du maïs, gliadine du riz.)

— *Albumines.* — Solubles dans l'eau, coagulées par la chaleur. Le poids moléculaire atteint alors de 50 000 à 100 000. Elles sont de caractère acide. Sérum albumine, myoalbumine (muscle) lactalbumine (lait), ovalbumine (blanc d'œuf).

— *Globulines.* — Solubles dans les solutions diluées de sels d'acides et de bases fortes, insolubles dans l'eau. Le poids moléculaire varie entre 100 000 et plusieurs millions. (Globulines du sérum, ovoglobulines, thyréoglobulines.)

c) ***Protéines conjuguées.*** — Ce sont des protéines unies à des substances non protéiques (groupes prosthétiques).

Nucléoprotéines. — Une ou plusieurs molécules de protéines sont liées à un acide nucléique. (Nucléine, nucléohistone.)

Glycoprotéines. — Protéines liées à des sucres. (Mucine, globulines α.)

Phosphoprotéines. — Composés à radical contenant du Phosphore, autres qu'un phospho-lipide ou un acide nucléique. (Caséine.)

Chromoprotéines. — Composés à groupe chromophore. (Hémoglobine, hémocyanine, cytochromes, Flavoprotéines.)

Lécithoprotéines. — Composés conjugués à la lécithine ou un autre phospholipide.

Lipoprotéines. — Liées à des acides gras ou des graisses neutres de haut poids moléculaire. (Globulines β.)

d) ***Dérivés des Protéines.*** — Ce sont des corps résultant de la décomposition des protéines ou artificiellement synthétisés.

Protéines coagulées. — Produits insolubles provenant de l'action de la chaleur, de l'alcool, etc... sur des protéines naturelles.

Métaprotéines. Protéanes.

Protéoses. — Produits de la décomposition hydrolytique.
Peptones. — Produits d'une décomposition plus poussée.

Peptides.

Diceto pipérazines. — Anhydrides cycliques de 2 amino-acides.

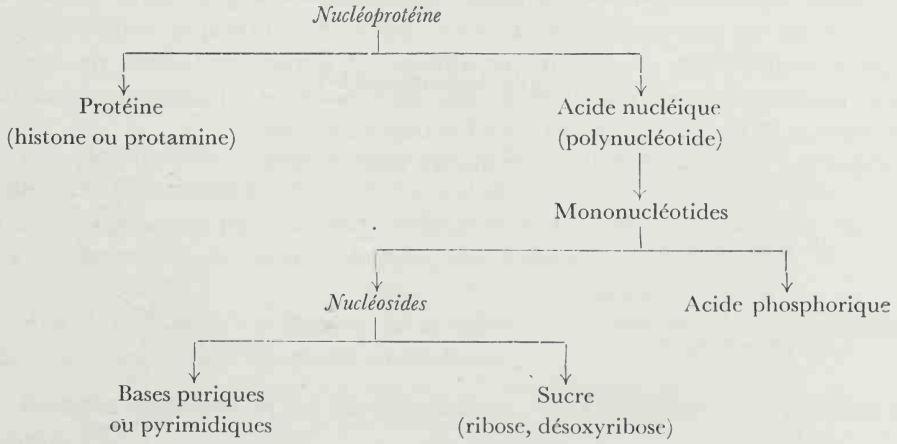
Créatine et créatinine. — Terme final normal du métabolisme du phosphagène (acide créatine phosphorique).

La créatine est l'acide méthylguanidine acétique. La créatinine est son dérivé cyclisé.

LES NUCLÉOPROTÉINES

Elles constituent un groupe des protéines conjuguées, caractérisées par la présence d'un acide particulier, l'acide nucléique. Elles tirent leur nom du noyau de cellules dont elles sont un des principaux constituants. Il n'y a pas de cellule vivante sans nucléoprotéine, et les virus, systèmes vivants les plus simples, semblent en être uniquement constitués. Leur rôle dans la division cellulaire et la transmission des caractères héréditaires est primordial.

Le schéma suivant résume leur constitution.



— Le nucléotide, unité structurale de l'acide nucléique est donc un composé ternaire tel que :

Purine ou Pyrimidine } — Sucre — Acide phosphorique.

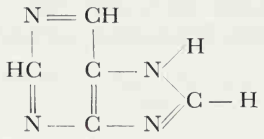
On rencontre deux sucres; le ribose (l'acide nucléique alors appelé ribonucléique [A. R. N.). Le désoxyribose [l'acide nucléique alors appelé désoxyribonucléique (A. D. N.)].

Le nom de chaque nucléotide dérive du nom de la base qu'il contient.

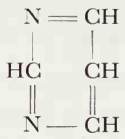
L'acide adénylique : Adénine + ribose + acide phosphorique.
— guanylique : Guanine + — — —

Les deux types de nucléotides, à base de ribose ou de désoxyribose se rencontrent dans la plupart des cellules. L'ADN est l'acide principal du noyau, l'ARN celui du cytoplasme, situé principalement dans les mitochondries.

— Les bases puriques et pyrimidiques sont dérivées par substitution de la purine et de la pyrimidine.



purine



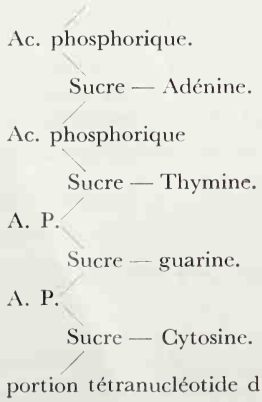
pyrimidine

Les bases pyrimidiques sont la cytosine, la 5-méthyl-cytosine, la thymine, l'uracile. Les bases puriques sont généralement l'adénine et la guanine.

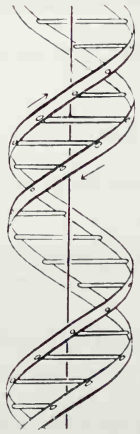
Structure des acides nucléiques.

Selon le principe de la structure tétranucléotidique, l'acide nucléique serait composé de 4 nucléotides, chacun contenant une base purique ou pyrimidique. Cette théorie est actuellement contrebattue. Il semble en fait exister deux formes principales : l'une dans laquelle l'adénine et la thymine prédominent (type AT), l'autre dans laquelle la guanine et la cytosine prédominent (Type G. C.).

L'acide ribonucléique a un poids moléculaire compris entre 10 000 et 70 000, c'est un polynucléotide. L'acide désoxyribonucléique peut atteindre un poids moléculaire de l'ordre du million. Il aurait une forme de double hélice; les pentoses étant parallèles à l'axe, les bases étant à l'intérieur, les acides à l'extérieur. A l'intérieur de cette double hélice les bases puriques ou pyrimidiques sont toujours face à face.



portion tétranucléotide d'un A. D. N.


double hélice.

Deux enzymes spécifiques, la ribonucléase et la désoxyribonucléase, les dipolymérisent.

Les acides et les alcalis provoquent des modifications irréversibles, probablement par rupture de liaisons hydrogène entre les groupes aminés et hydroxyles des bases. Ils ont été identifiés histologiquement, l'ARN par la coloration des pentoses par l'orcinol, l'ADN par la réaction de Feulgen, qui passe pour être spécifique. Leur spectre d'absorption en lumière ultraviolette est spécifique.

IV. — RÉACTIONS CHIMIQUES DE LA MATIÈRE VIVANTE ET CLASSIFICATION DES ENZYMES

En première approximation on peut distinguer les enzymes par le lieu même de leur action. Les enzymes exocellulaires se rencontrent dissous dans les sucs digestifs, ou présents dans le plasma sanguin. Les enzymes endocellulaires sont soit dissous dans le cytoplasme, comme ceux qui président à la glycogénolyse, soit liés aux granules de la cellule, microsomes ou mitochondries, tels que les enzymes respiratoires, soit répartis dans le noyau.

L'activité enzymatique inhabituelle du milieu extra-cellulaire, du sang en particulier, peut devenir un élément précieux du diagnostic, par exemple l'élévation de l'activité amylasique sanguine ou urinaire (pancréatite aiguë), phosphotasique acide (cancer de la prostate), alcaline (maladie de Paget), transaminasique (infarctus du myocarde) entre autres.

ENZYMES EXOCELLULAIRES

a) ***Phénomènes digestifs.***

Les phénomènes digestifs consistent surtout en une hydrolyse des grosses molécules, polymérisées, dont les dédoublements successifs conduisent à des éléments beaucoup plus simples, utilisables au niveau cellulaire. Les enzymes rencontrés sont donc principalement des *hydrolases.*

Amylolytiques. — **Ptyaline de la salive.** — Hydrolyse les polyholosides tels que l'amidon en dextrines et maltose.

Diastases amylolytiques du suc pancréatique. — Conduisent au maltose par exemple.

Glucidases du suc intestinal. — Une maltase transforme le maltose en glucose, une hydrolase transforme le saccharose en glucose et lévulose.

Les oses simples à 6 atomes de carbone sont alors absorbés par la muqueuse.

Protéolytiques. — **La pepsine** formée à partir du pepsinogène de l'estomac activé par l'acide chlorhydrique gastrique. L'hydrolyse a lieu sur la liaison peptidique des polypeptides de poids moléculaire élevé.

La **trypsine** *du suc pancréatique*, ensemble enzymatique activé par l'entérokinase où les ions Ca^{++} est la réunion en particulier de :

— *protéinases* : transformant les protéines en polypeptides.

— *protaminases* : transformant les protamines en lysine, arginine ou histidine;

— *carboxypolypeptidases* : transformant les polypeptides en acides aminés à carboxyle libre;

— *nucléoprotéidases* : conduisant aux acides nucléiques et protéides.

L'érepsine du suc intestinal. — des peptidases fractionnent les dipeptides et polypeptides.

— Les acides nucléiques sont transformés en nucléotides puis en nucléosides et acide phosphorique.

Les acides aminés de faible poids moléculaire apparaissent.

Lipolytiques. — **La lipase gastrique.** — L'optimum d'action de cet enzyme se situant entre 8 et 9 rend problématique son efficacité dans le milieu très acide de l'estomac.

Les enzymes lipolytiques du suc pancréatique. — Les glycérides se transforment en acides gras et glycérine. Ces acides gras solubilisés par la présence de sels biliaires deviennent absorbables par la muqueuse.

La chymosine (Lab. ferment) coagule le lait et semble différente de la pepsine.

Des bactéries protéolytiques réalisent entre autres encore dans le milieu intestinal des désaminations libératrices d'ammoniaque pouvant devenir toxique pour l'organisme entier.

b) ***Phénomènes plasmatiques.***

Dans le plasma sanguin existent des *estérases :*

la cholinestérase hydrolyse l'acétylcholine mais n'est pas spécifique de ce substrat. Il est probable que la plus grande partie de ce que l'on appelle l'activité lipasique du sérum normal est due à cet enzyme;

l'acétylcholinestérase, spécifique de l'hydrolyse de l'acétylcholine.

Les enzymes responsables de la coagulation du sang : thrombase, prothrombine, fibrinolysines, et même streptokinase, qui est une fibrinolysine d'origine streptococcique.

ENZYMES ENDOCELLULAIRES

Les matières absorbées par l'organisme étant scindées en des éléments plus simples, seront utilisées par un nombre impressionnant d'enzymes cellulaires qui réaliseront les phénomènes énergétiques ou anaboliques, par toutes les opérations chimiques désirables.

Les phosphorylases permettent la phosphorylation des oses : le glycogène est transformé en glucose-phosphate.

Les transphosphorylases transportent un radical phosphorique d'un composé à un autre.

Les phosphomutases transportent un radical phosphorique d'un carbone à l'autre à l'intérieur d'une même molécule. Le glucose-6-phosphate devient le glucose-1-phosphate.

Les phosphoisomérases. Le glucose-6-phosphate devient le fructose-1-phosphate.

Les pyrophosphatases actives sur les esters phosphoriques des lipides.

Les phosphatases du rein, de l'os.

Les amylases dégradant le glycogène en glucose, les glucosidases, les galactosidases.

Les décarboxylases libérant du CO_2, au cours des réactions du cycle de Krebs, de la dégradation des lipides, des acides α-cétoniques, des amino-acides.

Les estérases, l'acétylcholinestérase.

Les désaminases, les amidinases, les amidases. Libérant NH_2 des amines, des amidines, des amides.

Les enzymes de méthylation, d'acétylation :

Les nucléases { attaquant l'acide nucléique et ses produits dérivés. Polynucléotidases, ribonucléase, désoxyribonucléase, streptodornase. Mononucléotidases. Nucléosidases.

Les enzymes de transfert. — Ils permettent le passage d'un radical d'un composé sur un autre.

Transaminases.	Transacétylases.
Transamidinases.	Transformylases.
Transméthylases.	Transphosphatases.
Transsulfurases.	

b) Les isomérases. — L'*aconitase* transformant l'acide cisaconitique en acide citrique ou isocitrique pendant le cycle de Krebs.

— L'*énolase* transformant l'acide 2-phosphoglycérique en acide phosphoénol pyruvique.

Les enzymes d'oxydoréduction et de transport de l'hydrogène. — Ils comprennent un groupe important d'enzymes cellulaires.

— *Les déshydrogénases anaérobies.* — Déshydrogénases de l'acide succinique et de l'acide lactique. Enzymes à :

DPN (diphosphopyridine nucléotides) { qui sont des transporteurs d'hy-
TPN (triphosphopyridine — } drogène.

— *Les déshydrogénases aérobies.* — L'oxydase de l'acide ascorbique.

Les amino-acide oxydases. — Ce genre de déshydrogénases peut réagir directement avec l'oxygène et faire réagir l'hydrogène et l'oxygène sans intervention d'un transporteur d'hydrogène intermédiaire. On peut les classer avec les oxydases.

— *Les flavoprotéines,* le ferment jaune de Warburg, la cytochrome réductase, la diaphorase.

— *Les peroxydases, catalases.*

— *Les oxydases.* — La cytochrome-oxydase, la phénoloxydase. Les amino-oxydases peuvent y être incluses.

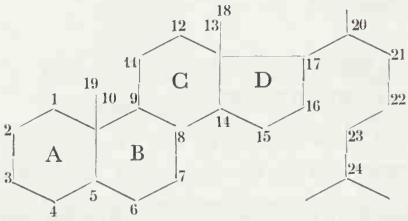
Les enzymes d'oxydoréduction et les transporteurs d'hydrogène ont d'autant plus d'importance qu'un déchet principal des phénomènes métaboliques se trouve être l'hydrogène et une quantité respectable d'électrons dont l'accepteur final est l'oxygène.

V. — HORMONES

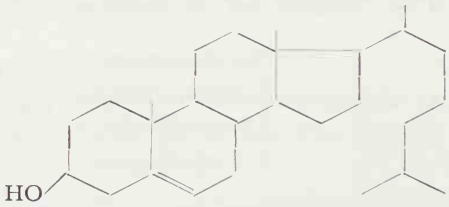
Les glandes endocrines sécrètent dans le sang des substances appelées Hormones, dont l'activité pharmacologique est très puissante, et qui représentent un système de corrélation entre les différentes parties d'un organisme. Elles peuvent se distinguer en hormones stéroïdes et hormones dérivées des protides.

HORMONES STÉROÏDES

Ces corps dérivent du Cholestérol ou d'un de ses précurseurs, le Squalène; le squelette cyclopentanophénanthrénique leur est commun.



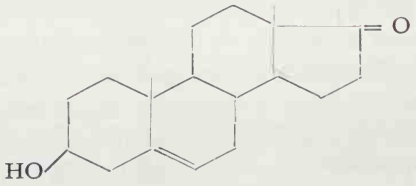
squelette cyclopentanophénanthrénique portant en 17 une chaîne dérivée de l'heptane.



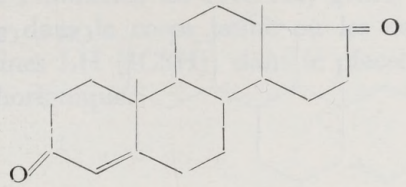
cholestérol

a) ***La chaîne latérale du cholestérol disparaît à partir du C_{20} :***

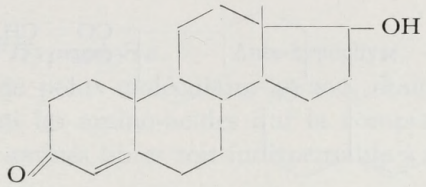
Dehydroepiandrostérone (corticosurrénale, testicule).



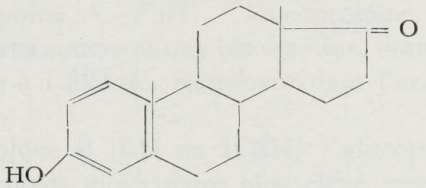
Androstenedione l'OH en 3 est oxydé, la double liaison vient en 4-5 (corticosurrénale, testicule).



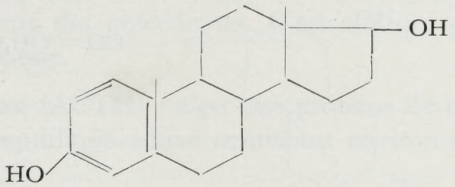
Testostérone (testicule), la fonction cétone en 17 est réduite.



Œstrone (placenta, corticosurrénale, thèque interne du follicule ovarien).
Le cycle A, après déshydrogénation devient benzénique.

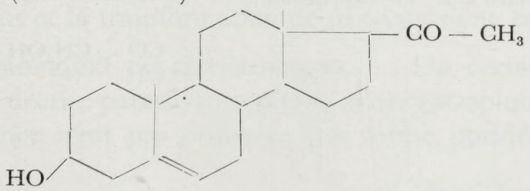


Œstradiol (véritable hormone folliculaire).
La cétone en 17 est réduite en OH.

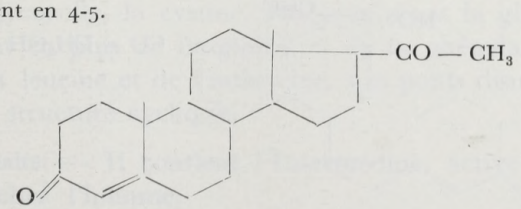


b) ***La chaîne disparaît après coupure en C_{21} :***

Δ_5 **Prégnenolone** (corticosurrénale).

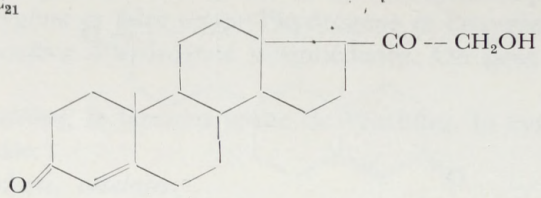


Progestérone (hormone lutéale)
l'OH est oxydé
la double liaison vient en 4-5.

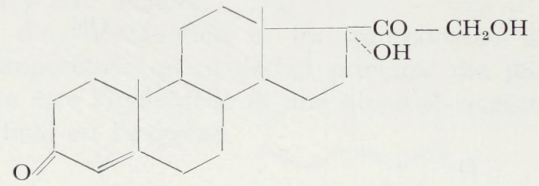


Désoxycorticostérone (corticosurrénale, groupe minéralocorticoïde).

Oxydation en C_{21}

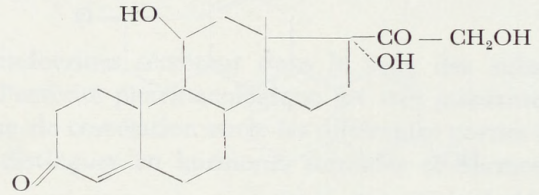


Désoxycortisone (corticosurrénale, minéralocorticoïde), oxydation en C_{17}.

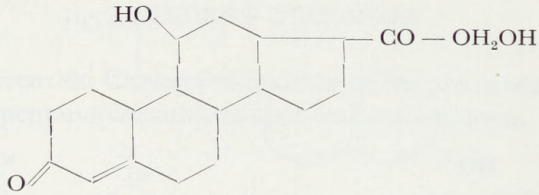


c) ***Fixation d'un hydroxyle en II :***

Cortisol (hydrocortisone) (corticosurrénale, glycocorticoïde).

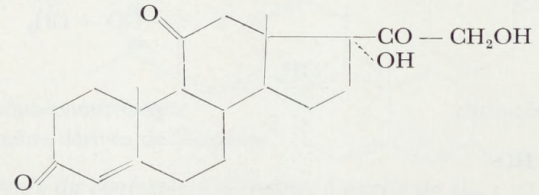


Corticostérone (corticosurrénale, glycocorticoïde).

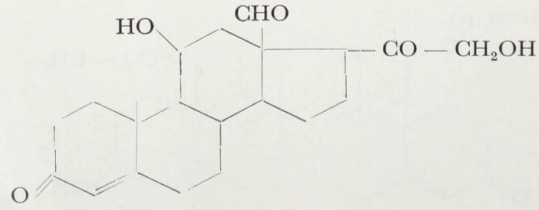


d) ***Déshydrogénation en II :***

Cortisone (corticosurrénale, glycocorticoïde).



Aldostérone (corticosurrénale), fonction aldéhyde en C_{18}.



Les ruptures de la chaîne latérale du Cholestérol sont réalisées dans la cortico-surrénale sous l'influence de l'ACTH, grâce à l'intervention d'une cholestérol-desmolase; dans le corps jaune ou les cellules de Leydig, sous l'influence des stimulines LH (ICSH); dans le placenta, sous l'influence de la gonadotrophine chorionique.

HORMONES PROTIDIQUES

Hormones de l'Hypophyse. — **Ante-hypophyse.** — SOMATOTROPHINE : c'est une globuline de poids moléculaire 49 200, dont le point iso-électrique est à pH 6,85. Parmi les amino-acides qui la composent, il semble que la présence de groupes aminés libres soit indispensable à son activité.

LUTÉOSTIMULINE (Prolactine) : holoprotéine obtenue à l'état cristallisé.

GONADOSTIMULINES (Gonadotrophines) : on distingue

— la gonadotrophine A (FSH) : glucoprotéine de poids moléculaire 67 000, contenant du mannose et une hexosamine, dont la fraction glucidique semble indispensable à l'activité. Retrouvée dans l'urine, elle prend le nom de prolan A;

— la gonadotrophine B (LH ou ICSH) : glucoprotéine identique à la précédente mais de poids moléculaire plus élevé, environ 100 000. C'est le prolan B de l'urine;

— la gonadotrophine chorionique (du placenta) : glucoprotéine de composition différente des précédentes. C'est elle qui permet d'effectuer les diagnostics de grossesse.

CORTICOTROPHINE (ACTH) : c'est une protéine de bas poids moléculaire. Une fraction polypeptidique active contenant environ 8 acides aminés a pu être isolée.

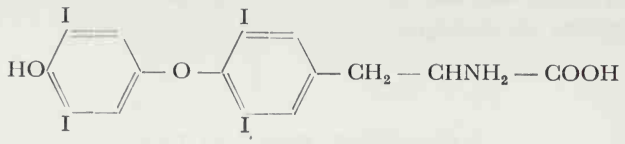
THYRÉOSTIMULINE (TSH) : incomplètement purifiée, elle apparaît comme étant une glucoprotéine contenant de la glucosamine. Elle permet la fixation de l'iode circulant et la transformation de diiodotyrosine en thyroxine.

HORMONES TROPIQUES OU MÉTABOLIQUES. — Un certain nombre de ces hormones a été décrit, parathyrotropique, pancréatropique, diabétogénique mais leur existence n'est pas prouvée, leur forme purifiée n'ayant pas été isolée.

Post-hypophyse. — Il y a au moins deux substances actives, la Vasopressine et l'Ocytocine. Ce sont des octopeptides possédant en commun de la tyrosine, la proline, le glycocolle, la cystine, l'asparagine et la glutamine. La Vasopressine contient en plus de l'arginine et de la phénylalanine, l'Ocytocine contenant de la leucine et de l'isoleucine. Les ponts disulfures de la cystine permettent une structure cyclique.

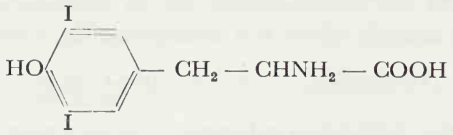
Lobe intermédiaire. — Il contient l'Intermédine, active chez les vertébrés inférieurs, pas chez l'homme.

Hormones de la Thyroïde. — Thyréoglobuline : protéine iodée, de poids moléculaire 700 000 environ, elle fournit par hydrolyse ménagée la thyroxine, acide aminé tétra-iodé.

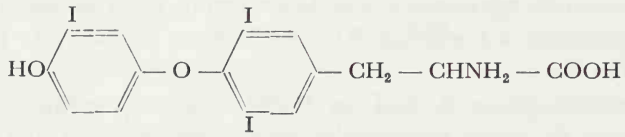


Thyroxine.

La thyroïde contient encore la di-iodo-tyrosine, précurseur probable de la thyroxine, et la tri-iodothyronine, hormone la plus active.



di-iodotyrosine.



tri-iodothyronine.

Hormones du Pancréas. — **Insuline.** — C'est la première protéine que l'on ait obtenue à l'état cristallin. Elle comprend deux fractions, l'une, dite acide, contient 20 acides aminés dont 4 cystines et un acide aspartique terminal; l'autre, dite neutre, comprend 30 acides aminés dont 2 cystines et une alanine terminale. 17 acides aminés différents ont été caractérisés, les liaisons entre chaînes polypeptidiques étant réalisées par des ponts disulfures entre les cystines, les grandes chaînes étant réunies par des liaisons hydrogène. L'insuline se fragmente, en solution aqueuse, en corps de poids moléculaire moins élevé (12 000 et 6 000), cette dissociation variant en fonction du pH. En milieu alcalin, la cystéine et le glutathion l'inactivent remarquablement, ce qui a servi à mettre en évidence le facteur hyperglycémiant du Pancréas. On a tendance à penser que l'action de l'insuline serait due à un assemblage spécifique des acides aminés constitutifs.

Glucagon. — Corps défini qui a été cristallisé, il contient probablement une globuline; de nombreux acides aminés tels que le tryptophane, l'arginine, les acides aspartique et glutamique, la tyrosine, la leucine, ont pu y être caractérisés; les cristaux contiendraient moins de 0,01 % de Zinc, il ne contient pas de liaisons disulfures. Le poids moléculaire est d'environ 4 200; la protéine cristallisée est relativement insoluble dans l'eau, mais sa solubilité croît pour des pH suffisamment acides ou relativement alcalins, elle dépend en outre de la qualité et de la quantité des électrolytes présents.

D'après sa composition, on peut exclure le fait que ce produit soit dégradé à partir de l'insuline.

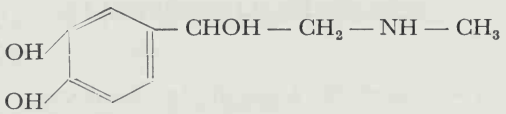
Substance de Martino. — C'est une substance hyperglycémiante du suc pancréatique. Elle n'a pas d'identité de structure avec le glucagon. C'est une protéine cristallisable ne contenant ni tryptophane ni tyrosine, non plus comparable à l'amylase pancréatique.

Hormone lipocaïque. — Sa nature est discutée.

Vagotonine.

Hormones de la Médullo-Surrénale. — **Adrénaline.** — C'est un amino-alcool diphénol.

Son précurseur est la phénylalanine. Il y a formation intermédiaire de

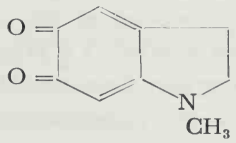


Adrénaline.

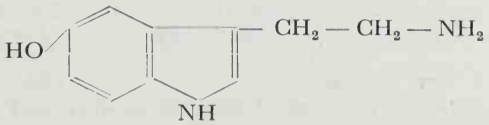
nor-adrénaline, méthylée en adrénaline par le truchement de la méthionine.

Le carbone de l'alcool secondaire étant asymétrique, l'adrénaline naturelle est lévogyre. La synthèse est réalisée à partir du pyrocatechol et du chlorure de chloroacétyle par exemple. L'oxydation en solution neutre ou alcaline est très facile, donnant d'abord naissance de façon réversible à une quinone, puis après cyclisation de la chaîne latérale et formation d'un noyau indol, à l'adrénochrome (rouge orangé), ne possédant plus de propriétés hypertensives. La polymérisation de ce dernier conduit aux mélanines. Une amine-oxydase désamine l'adrénaline. Cette hormone donne les réactions des alcaloïdes (R.-phosphomolybdique par exemple).

Adrénochrome.



Sérotonine. — La 5-hydroxytryptamine est sécrétée par le système des cellules claires de Feyrter. Sa constitution la rapproche des auxines (Hormones de croissance végétales). Le tryptophane semble être à son origine dans l'organisme. Elle est éliminée dans l'urine sous forme de dérivé acétylé, l'acide 5-hydroxyindol-acétique.



Sérotonine.

VI. — VITAMINES

Certains facteurs, agissant comme des catalyseurs chimiques, donc en faibles quantités, sont indispensables aux phénomènes vitaux et sont apportés par l'alimentation. Le nom de vitamines leur a été attribué. Ces corps n'ont entre eux que peu de parenté chimique, ils n'ont qu'une parenté d'action; on les rencontre souvent parmi les coenzymes ou groupes prosthétiques d'enzymes. Les vitamines sont habituellement classées selon leur solubilité en liposolubles et hydrosolubles.

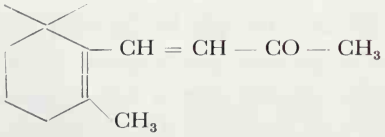
VITAMINES LIPOSOLUBLES

La filiation peut se concevoir à partir de l'Isoprène

$$CH_2 = C(CH_3) - CH = CH_2$$

Isoprène →
- Phytol (4 U. isopréniques) → Lycopène (8 U. iso.) → Carotène (provit. A) → Vit. A
- Squalène (6 U. iso.) → Stérols (provit. D) → Vit. D, Acides biliaires, Hormones.

Vitamine A. Axérophtol (Antixérophtalmique). — Elle n'existe que dans le règne animal, en tant qu'ester des acides gras, dans le foie surtout mais aussi dans le rein, le poumon, les dépôts graisseux. Les sources de ces vitamines ou ses précurseurs chez l'animal, sont probablement des pigments végétaux tels que le lycopène et les carotènes α, β (le plus abondant) γ, synthétisés par le règne végétal. La vitamine A_1 est un alcool de haut poids moléculaire, dont la synthèse industrielle est réalisée à partir de la β-ionone, de l'acétylène et de la vinylméthylcétone (Hoffmann-Laroche).



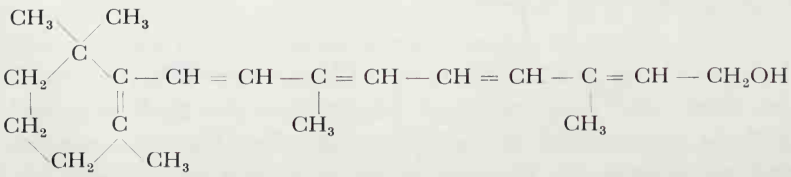
B-ionone.

$HC \equiv CH$

acétylène

$O = C(CH_3) - CH = CH_2$

vinylméthylcétone.



axérophtol.

La moindre modification de formule l'inactive, l'oxydation la détruit rapidement. Elle possède un spectre et une bande d'absorption dans l'ultraviolet (3 250 Å) caractéristiques. Elle donne la réaction de Carr et Price (le trichlorure d'antimoine en milieu chloroformique provoque une coloration bleu violet) attribuée à un phénomène de mésomérie.

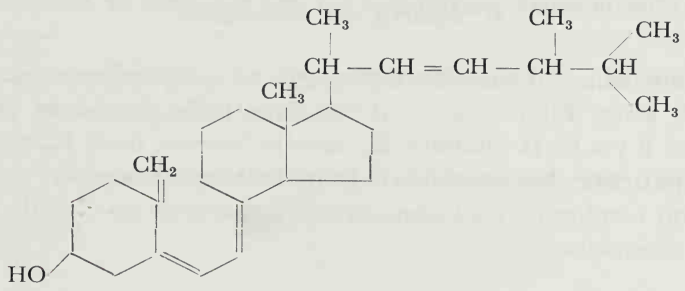
Le titrage est biologique ou spectrophotométrique. L'unité internationale équivaut à 0,34 μg.

Une vitamine A_3, 100 fois moins puissante que la précédente a été décrite.

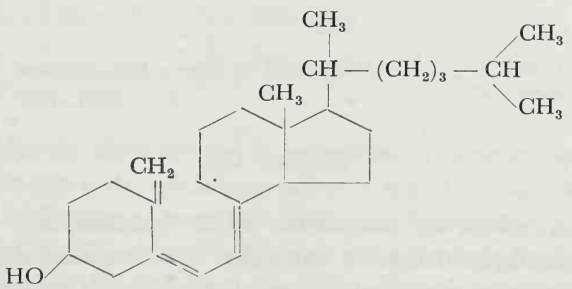
Vitamines D (Antirachitique). — Ce sont toutes des stérols, rencontrées dans la nature, à priori dans le règne animal. L'irradiation de l'ergostérol conduit au Calciférol ou vitamine D_2, du déhydro-7-cholestérol à la vit. D_3, du déhydro-22-ergostérol à la vit. D_4, de l'hydroxy-7-cholestérol à la vit. D_5. L'ergostérol ou provitamine D_2 existe dans le règne végétal, principalement dans l'ergot de seigle et la levure de bière. Son irradiation par la lumière ultraviolette (étincelle de Mg, 2 780-2 800 Å) conduit à la vitamine; elle peut comporter plusieurs étapes :

ergostérol ⟶ lumistérol ⟶ tachystérol ⟶ calciférol ⟶ suprastérols

↑ toxique ↑ toxiques



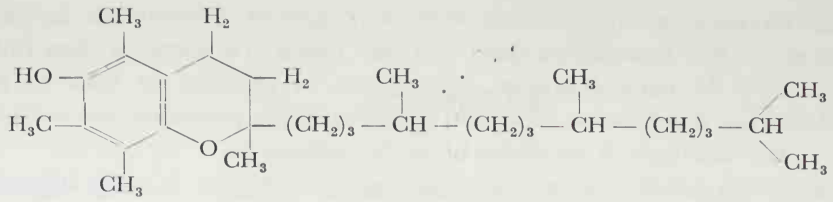
Vitamine D_2



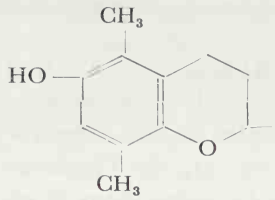
Vitamine D_3.

La vitamine est caractérisée par une coloration rose violet, stable à froid, obtenue par l'action à l'ébullition d'une solution benzénique de furfurol et d'acide trichloracétique. Le titrage est biologique. Une unité de vitamine D_2 correspond à 0,025 μg.

Vitamines E. — Les sources en sont le lait, les céréales (huile de germe de blé) les œufs, le poisson. Les vitamines E sont des tocophérols α, β, γ.



α tocophérol.



β tocophérol.

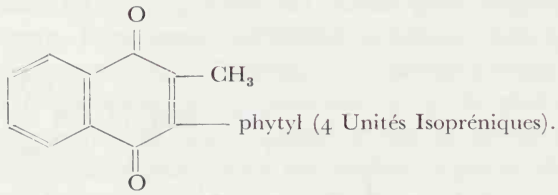
Leur propriété majeure est d'être anti-oxydants. Ils protégeraient par exemple la dégradation oxydative d'autres vitamines.

Le ferricyanure ferrique en solution dans le chloroforme et l'alcool donne une coloration bleue. Le titrage est biologique, spectrophotométrique ou chimique (oxydation).

L'unité internationale correspond à 1 mg d'acétate de tocophérol.

Vitamines K. — Leur rôle biologique est prépondérant dans la coagulation du sang. Elles se rencontrent dans l'alfa, le choux, l'épinard; le foie de porc; il y a de la vitamine K_1 dans la luzerne, de la K_2 dans la chair de poisson putréfiée. Les bactéries intestinales la synthétisent.

Un grand nombre de ces composés sont apparentés au 2-méthyl 1-4 naphtoquinone (ménadione)



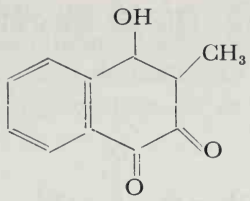
Vitamine K_1.

La chaîne phytyl est un composant de la chlorophylle.

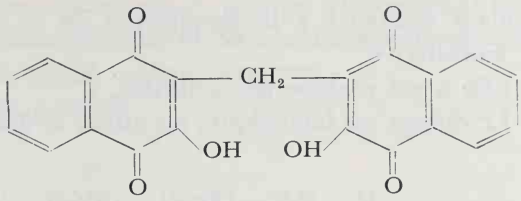
Le dosage chimique utilise la réduction de la ménadione puis sa réoxydation par l'Iode et une iodométrie terminale. Il y a un titrage biologique. On peut se référer à l'activité de 1 mg de ménadione.

Antivitamines K. — L'analogie de structure spatiale de ce groupe de corps leur permet de jouer le rôle d'inhibiteurs par compétition, prenant la place de la vitamine, seul coenzyme actif.

Si l'hydroxycoumarine a une action vitaminique K, le Dicoumarol, dont la formule se rapproche d'une double vitamine K, est le plus puissant inhibiteur.



Hydroxycoumarine.



Dicoumarol.

Vitamine F (antidermatitique). — L'acide linoléique peut être fabriqué dans l'organisme à partir de l'acide stéarique ou oléique. L'alimentation seule apporte la vitamine F qui comprend encore l'acide linolénique, l'acide arachidonique et l'acide clupadonique, possédant chacun plusieurs doubles liaisons.

$$CH_3 - (CH_2)_4 - CH = CH - CH_2 - CH = CH - (CH_2)_7 - COOH$$

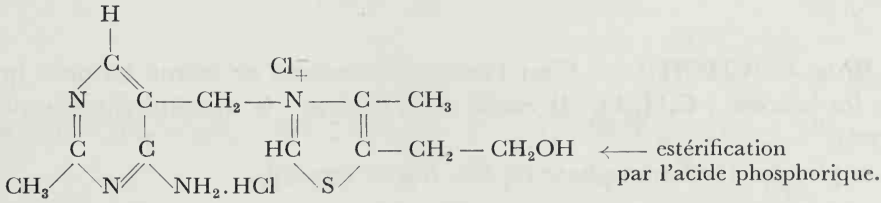
Acide linoléique.

VITAMINES HYDROSOLUBLES

Vitamines du groupe B.

Elles se rencontrent dans les deux règnes et sont surtout des constituants des systèmes enzymatiques cellulaires.

Vitamine B_1 (anti béribérique) (chlorhydrate de Thiamine ou aneurine) :



Le diphosphate de thiamine est le groupement prosthétique des enzymes catalysant les réactions de décarboxylation, c'est la cocarboxylase. La phosphorylation de la Thiamine serait facilitée par l'insuline.

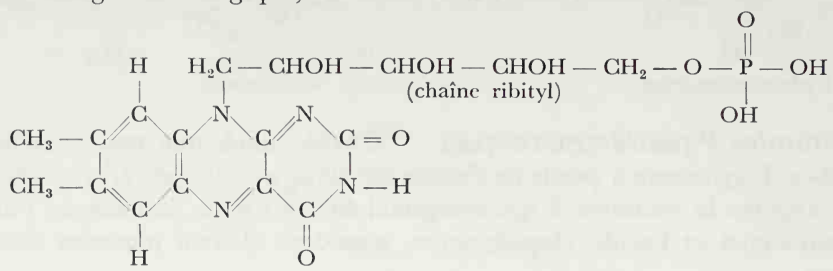
Elle est thermolabile, donne naissance à un produit fluorescent, le Thiochrome, sous l'action des oxydants doux. Le dosage pondéral est réalisé par précipitation avec l'acide silicotungstique. L'unité internationale correspond à 3 μg.

Vitamine B_2 ou G (Riboflavine, lactoflavine). — Présente dans le lait, les polissures de riz, c'est une flavine possédant une fluorescence jaune-vert. Le groupement flavinique qui dérive de ces vitamines est le coenzyme des flavoenzymes, enzymes d'oxydo-réduction. La vitamine B_2 est relativement thermostable, mais sensible à la lumière; l'irradiation la dénature,

donnant naissance à la lumiflavine ou au lumichrome. Elle est réductible en leucodérivé.

Elle a été réalisée par synthèse.

Le dosage est biologique, on utilise la fluorescence.

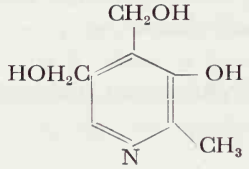


Vitamine B_2.

Vitamine B_6 (Pyridoxine). — Elle est extraite de la levure de bière, du froment, du foie, des muscles de poisson, des polissures de riz.

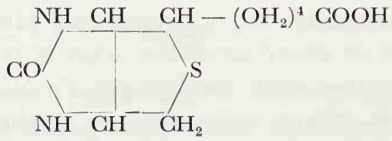
L'ester phosphorique ou phosphate de pyridoxal est le groupe prosthétique des décarboxylases, des transsulfurases, et des transaminases; en acceptant pour ces dernières et transitoirement un groupe NH_2 elle prend la forme pyridoxamine. Elle est réalisée par synthèse.

Elle se colore sous l'action du perchlorure de fer dilué, elle précipite avec le réactif phosphotungstique et donne une coloration bleue avec la dichloroquinonechlorimide.



Bios I. $(CHOH)^6$. — C'est l'inositol, hexalcool de même formule brute que les hexoses : $C_6H_{12}O_6$. Il existe deux dérivés : le lipositol (lipoïde phosphoré).

la phytine (hexaphosphate de Ca, Mg et inositol).

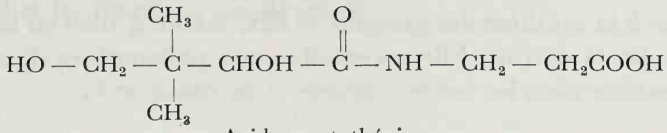


Bios II. — C'est la biotine, dont une forme combinée a été isolée, la Biocytine (biotine + lysine). Elle a un rôle important dans les processus de β décarboxylation.

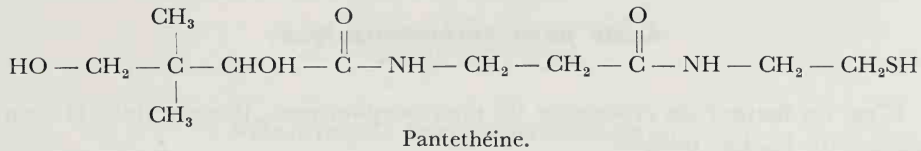
Vitamine B_m (acide panthoténique). — Présente dans les levures, les bactéries, le foie de mouton, elle est en fait à peu près partout. Sous sa forme active, c'est un constituant du Coenzyme A (coacétylase), de structure nucléotidique, qui permet l'entrée de l'acide acétique dans le cycle de Krebs (acétyl

coenzyme A). La combinaison se faisant sur le groupe SH terminal de la pantethéine, liaison de l'acide pantothénique et du 2-aminoéthylmercaptan. Elle agit de même au niveau de l'acide α-cétoglutarique.

La synthèse de ce produit est possible.



Acide pantothénique.

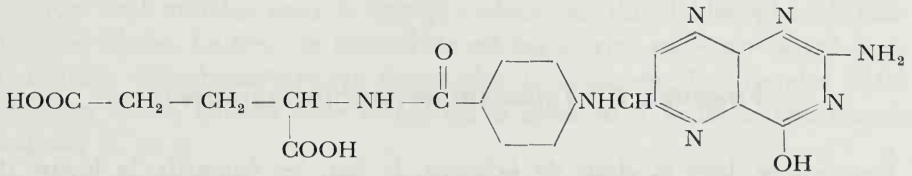


Pantethéine.

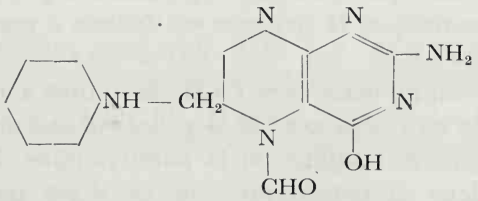
Vitamine B_c (acide folique). — Vitamine antianémique du poulet et du rat, elle existe sous forme heptaglutamique dans l'alimentation.

C'est une combinaison d'acide glutamique, d'acide para-amino-benzoïque et de ptéridine. Le nom de vitamine B_c groupe au moins trois composés, différents par le nombre d'acides glutamiques qu'ils contiennent. Ajoutée à des coupes de tissus, elle est transformée en dérivé formylé. L'acide folinique est le leucodérivé qui interviendrait au niveau métabolique. Comme la vitamine B_{12}, c'est un cofacteur des opérations de transméthylation et de transformylation. La carence empêche la biosynthèse du noyau purique et freine ainsi la synthèse de l'ADN.

Antagonistes. — Lorsque le groupe OH en 4 du noyau ptéridine est remplacé par NH_2, on obtient l'aminoptérine, antagoniste le plus puissant.



Acide folique.



Acide folinique.

Vitamine B_{12} (antianémique). — Facteur intrinsèque de Castle, on en connaît de nombreuses variétés, $B_{12}a$, *b*, *c*, qui diffèrent par les substitutions du groupe CN. Elles contiennent du Cobalt et du Phosphore. Cette vitamine a été découverte dans le foie. La structure n'est pas encore parfai-

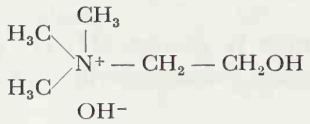
tement connue. Le poids moléculaire est aux environs de 1 300. En partie dérivé porphyrinique, un noyau tétrapyrrolique emprisonnerait un atome de Co; un facteur extrinsèque, un glycoprotéide appelé apoérythrine, est indispensable à l'absorption par l'organisme. Elle active les transméthylations et les transformylations ainsi que la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Elle participe à la synthèse des groupes — SH. Stable à 100° en milieu acide, le milieu alcalin la détruit. Elle est sensible aux phénomènes d'oxydo-réduction, incompatible avec les métaux lourds et la vitamine C.

Acide para-aminobenzoïque.

C'est un facteur de croissance de micro-organismes; il entre dans la composition de l'acide folique.

Choline.

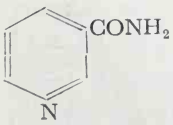
Métabolite essentiel, elle ne peut être définie comme vitamine puisque synthétisée par l'organisme humain, mais elle remplit ce rôle dans certains organismes animaux.



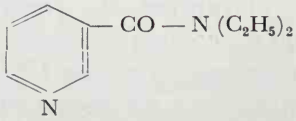
Vitamine PP (nicotamide, antipellagreuse).

Rencontrée dans la chair de poissons, le lait, les épinards, la levure de bière, elle est synthétisée par les micro-organismes à partir du tryptophane. Amide de l'acide nicotinique, la synthèse est réalisée à partir de l'acide nicotinique.

Elle donne un précipité blanc avec Cl_2Hg et orange avec l'iodobismuthate de K. Elle se colore en rouge avec le 2-4-dinitrobenzène en jaune avec le bromure de cyanogène et l'aniline ou la naphtylamine. La pyrolyse donne de la pyridine d'odeur caractéristique; elle est dosée par la quantité d'N qu'elle contient (Kjeldahl). Un titrage biologique existe.

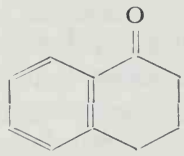


La coramine est la dicthylamine :



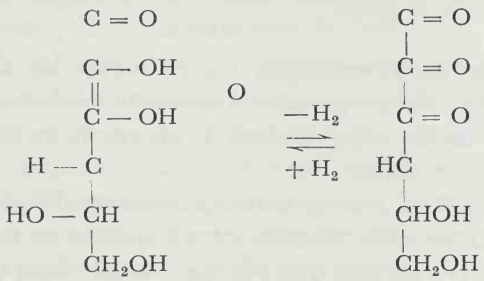
Vitamine P (anti-scorbutique).

C'est un mélange de glucosides dont les aglycones dérivent du noyau Chromane. La rutine ou hespéridine possède une structure flavonique et donne d'ailleurs les réactions des flavones.



Noyau chromane.

Vitamine C (anti-scorbutique).



Vitamine C

Extraite des jus de fruits, du paprika, elle est synthétisée à partir du sorbitol. Ressemblant à un monosaccharide, elle dérive des glucides. Elle est dextrogyre. Deux formes, oxydée ou réduite, sont physiologiquement actives. Elle peut être considérée comme un système transporteur d'H. Ses propriétés réductrices sont utilisées pour le dosage : réduction du dichlorophénol-indophénol, de l'iode. Le bleu de méthylène est transformé en leuco-dérivé incolore. L'acide déhydroascorbique forme des hydrazones. Les bandes d'absorption en U. V. varient avec le pH de la solution. L'unité internationale correspond à 50 γ.

E. — CONVERSION DE LA MATIÈRE ET DE L'ÉNERGIE DANS L'ORGANISME

NOTIONS DE THERMODYNAMIQUE

Si un corps passe d'un état énergétique 1 à un état 2 en produisant un travail T, on peut dire que T représente la variation d'énergie entre les états 1 et 2. L'énergie est donc « l'aptitude à produire du travail ».

L'être vivant supérieur tire son énergie des aliments et la transforme en

travail, chaleur et élaboration de tissus nouveaux, transforme donc de l'énergie.

L'étude des phénomènes mettant en jeu travail et chaleur constitue l'objet de la thermodynamique et repose sur deux principes essentiels :

— *Le principe de l'équivalence ou premier principe.*

— *Le principe de Carnot ou deuxième principe.*

Le principe de l'équivalence. — Lorsqu'un système décrit un cycle fermé et qu'il n'échange avec l'extérieur que du travail et de la chaleur :

a) s'il fournit du travail, il a reçu de la chaleur;

b) s'il fournit de la chaleur, il a reçu du travail;

c) il y a entre travail et chaleur une relation constante :

$$\frac{T}{Q} = J \quad \text{ou} \quad T = J \times Q$$

J est l'équivalent mécanique de la calorie.

Principe de la thermodynamique ou principe de Carnot. — Un moteur thermique (cycle fermé) ne peut fournir du travail que s'il échange de la chaleur avec au moins deux sources. Il en reçoit de la source chaude et en restitue à la source froide.

En d'autres termes, le premier principe nous apprend que l'énergie se conserve, qu'elle ne peut être ni détruite ni créée, mais qu'elle se transforme d'une forme dans une autre. Il s'en suit que l'énergie totale dans un système isolé de l'environnement n'augmente ni ne diminue. Notre univers lui-même peut être considéré comme un système isolé.

Mais *le deuxième principe* nous apprend que le passage d'une forme d'énergie à une autre procède de telle façon que l'aptitude de l'énergie totale à produire du travail diminue. Ceci parce que l'énergie se présente sous deux formes.

L'ÉNERGIE CINÉTIQUE, qui est celle des molécules qui sont animées de mouvements désordonnés, au hasard. C'est celle que visualise le mouvement Brownien aperçu au microscope. La quantité d'énergie cinétique d'un système est proportionnelle à la température absolue de ce système, et elle est nulle au 0 absolu (— 273,18 °C).

L'ÉNERGIE POTENTIELLE est celle qui peut être utilisée pour produire de l'énergie cinétique. Elle se présente sous des formes diverses :

— *Énergie de position :* celle du caillou maintenu à une certaine hauteur au-dessus du sol. Si ce caillou est lâché, l'énergie de position se transforme en énergie cinétique.

— *Énergie électrique :* celle du condensateur chargé.

— *Énergie calorique :* celle de la pierre au soleil.

— *Énergie chimique :* celle du charbon qui peut brûler.

— *Énergie lumineuse :* celle venant du soleil.

Or, le deuxième principe nous apprend qu'il existe une hiérarchisation de l'énergie selon sa capacité d'utilisation pour faire du travail. Un système caractérisé par un niveau d'énergie potentielle élevé évolue de façon à ce que ce niveau s'abaisse jusqu'à une valeur inférieure par la transformation

d'une partie de son énergie potentielle en énergie cinétique, forme dégradée de l'énergie.

Depuis les travaux de Boltzmann, Maxwell et Gibbs, on peut exprimer ce phénomène en disant que l'énergie potentielle accompagne *l'ordre*, alors que l'énergie cinétique caractérise *le désordre*. L'énergie évolue vers l'état le plus probable et le second principe de la thermodynamique est devenu un principe statistique. Il aboutit à la notion d'entropie.

Un exemple fourni par Benezech aidera à la mieux comprendre : si on chauffe une extrémité d'un barreau de fer, lorsqu'on cesse de chauffer, la température du barreau deviendra bientôt uniforme du fait de la répartition homogène des calories. Or, l'expérience nous apprend que jamais un barreau isolé porté à une température uniforme ne présentera spontanément une répartition inégale des températures, une extrémité devenant froide et l'autre chaude. Le premier cas, constant, correspond à une augmentation de l'entropie, le second, impossible à réaliser spontanément d'après le principe de Carnot correspondrait à une diminution de l'entropie.

L'entropie. — Le deuxième principe peut donc s'énoncer de la façon suivante : *l'entropie d'un système ne peut aller qu'en augmentant.* L'entropie selon la valeur de sa variation indique le degré de réversibilité ou d'irréversibilité d'un système. L'augmentation d'entropie sera d'autant plus grande que les réactions seront irréversibles. Or les réactions biologiques sont presque toutes réversibles et entraînent donc une faible variation d'entropie, une plus lente dégradation.

Mais l'entropie à elle seule ne nous indique pas la position d'un système dans sa marche vers le chaos. On n'est pas sûr qu'elle soit l'entropie maxima que puisse atteindre le système. Pour le savoir il faut connaître *l'énergie libre*, à savoir la partie de l'énergie totale d'un système susceptible d'être utilisée pour produire un travail, donc possédant encore un certain niveau d'énergie potentielle.

Selon la première loi de la thermodynamique, le contenu énergétique d'un système demeure constant : il ne peut augmenter ou diminuer sans échanger de l'énergie avec l'environnement. Mais il peut convertir une forme d'énergie dans une autre. Or, si l'organisme animal peut transformer les formes variées d'énergie en chaleur, il ne peut, inversement, convertir la chaleur en d'autres formes d'énergie, du moins de façon quantitative. Une partie de l'énergie est responsable de l'agitation thermique des atomes et molécules et ne peut être libérée : on l'appelle « énergie interne ». Une autre partie peut être convertie en une autre forme d'énergie : elle est appelée « énergie libre » et on la désigne par le symbole F. L'énergie totale d'un système est appelée « enthalpie » et désignée par le symbole H. C'est donc la somme de l'énergie libre et de l'énergie interne. Cette dernière est proportionnelle à la température absolue, T, et désignée par le symbole TS. Nous pouvons donc écrire : $H = F + TS$.

Ce sont les variations du contenu énergétique qui nous intéressent principalement en biologie. Ces variations de H, F et S, sont désignées par ΔH, ΔF et ΔS.

ΔH est la variation thermique. ΔF est la variation d'énergie libre. ΔS est la variation d'entropie du système.

Quand de la glace à 0 °C est réchauffée et transformée en eau à 0 °C, la chaleur a été utilisée à briser l'organisation régulière des molécules d'eau dans les cristaux de glace, de

telle sorte que l'eau devient liquide. Dans cette réaction, toute la chaleur a été employée à accroître l'entropie : ΔH et ΔS sont positifs, tandis que ΔF est égal à zéro puisqu'il n'y a pas eu gain dans l'énergie utilisable.

Quand l'énergie libre ou énergie utilisable sera devenue nulle, le système aura atteint son entropie maxima. Il n'y aura plus que de l'énergie cinétique, que le désordre de l'agitation au hasard des molécules.

Par exemple, le glucose $C_6H_{12}O_6$ représente un système doué d'une certaine énergie potentielle chimique. En brûlant en présence d'oxygène, il libère de l'énergie calorique et il y a augmentation d'entropie du système. Une réaction de ce type, dans laquelle une diminution de l'énergie libre est constatée, est dite *exergonique*.

$$C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 \longrightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O.$$

Mais CO_2 et H_2O bien que dégradés par rapport au glucose représentent encore une certaine quantité d'énergie potentielle et ne constituent pas l'aboutissant ultime de la dégradation du glucose. L'entropie maxima du système n'est donc pas réalisée par cette réaction.

Notons que la réaction inverse, élaboration de glucose à partir de CO_2 et H_2O, qui résulte de la photo-synthèse, s'accompagne d'une diminution d'entropie. Elle s'accompagne d'un accroissement de l'énergie libre du système, elle est dite *endergonique*. Nous touchons du doigt le caractère fondamental d'un organisme vivant qui est de s'opposer momentanément à l'augmentation de l'entropie, donc du désordre.

Il n'est pas inutile de rappeler ici ce que nous avons dit précédemment concernant l'information. Puisqu'un message contient une quantité d'information d'autant plus grande qu'il est plus improbable, il semble que si l'entropie est une mesure du désordre, l'information est une mesure de l'ordre. Nous aurons l'occasion de revenir à plusieurs reprises sur cette notion.

LOI DE LA CONSERVATION DE LA MATIÈRE DANS LE MONDE VIVANT

Comme l'énergie, la matière ne se perd ni ne se crée. Elle est seulement transformée. Cependant, dans la fission atomique la matière peut se transformer en énergie. La perte de masse se retrouve sous forme d'énergie suivant la relation d'Einstein : $E = mc_2$ où E est l'énergie, m la masse et c la vitesse de la lumière. Cela conduit à penser que la matière peut être aussi créée à partir de l'énergie, ce qui n'est peut-être pas très éloigné de la vérité. Mais dans l'organisme les lois de la conservation de l'énergie et de la matière sont valables.

En effet, les *éléments* entrent en combinaison les uns avec les autres lors des réactions chimiques qui se produisent dans l'organisme. Ce phénomène connu de longue date a pu être confirmé et suivi par l'emploi d'aliments marqués.

Ainsi, le carbone est absorbé par une plante verte sous forme de CO_2. La photo-synthèse permet la construction dans cette plante d'hydrates de carbone. La plante est ingérée par un animal qui brûle les H. de C. en donnant du CO_2. Le cycle est fermé. A la place de l'animal ce peut être un saprophyte. Ou bien encore, la plante peut subir des transformations et donner avec le temps le charbon et le pétrole qui par combustion dégagent du CO_2 (fig. 9).

Nous pouvons effectuer le même manège avec l'azote : fixé par certaines bactéries, celles-ci

élaborent des protéines qui subissent l'action des bactéries de décomposition avec formation de NH_3 qui sous l'action d'autres bactéries est oxydé en nitrites puis nitrates qui peuvent être désoxydés et redonner N_2 (fig. 10). Mais la plante peut utiliser des nitrates pour édifier des acides aminés et des protéines. L'animal utilisera les protéines végétales et éliminera l'urée et l'ammoniaque remettant l'azote en circulation.

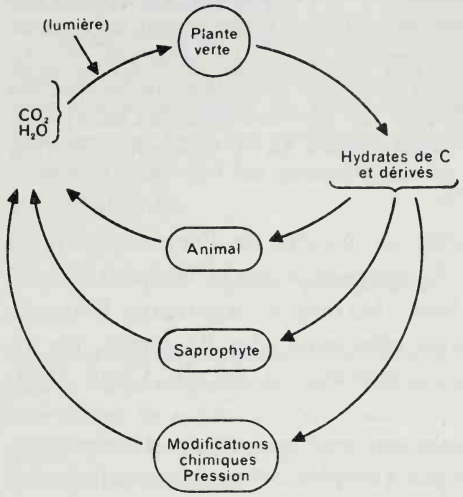


FIG. 9. — *Cycle du carbone* (d'après GIESE).

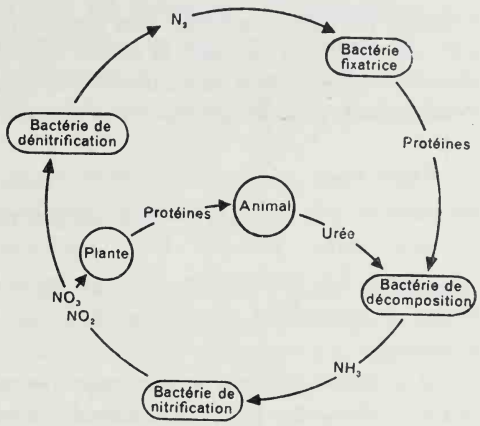


FIG. 10. — *Cycle de l'azote* (d'après GIESE).

APPLICATIONS DES PRINCIPES DE LA THERMODYNAMIQUE A LA MATIÈRE VIVANTE

Une première question se pose : à quel échelon d'observation se placer, celui de la cellule ou celui de la molécule nucléo-protéique? On discute encore pour savoir si certaines molécules protéiques géantes telles que celles qui constituent les virus appartiennent au monde animé ou inanimé. Et bien que de multiples faits portent à penser que c'est à cette échelle que la vie fournit ses premiers signes, comme nous le dirons plus loin, nous nous contenterons d'envisager le problème à l'échelon d'observation actuellement le mieux connu : *la cellule.*

La calorimétrie avait montré déjà sur l'animal entier à Lavoisier et Laplace que la même quantité de carbone oxydé in vitro ou in vivo, libérait une quantité d'énergie du même ordre de grandeur. Il est maintenant établi que lorsqu'une quantité connue d'hydrates de carbone est complètement oxydée en CO_2 et H_2O par un animal ou dans une bombe calorimétrique, la même quantité de chaleur est produite. La transformation de l'énergie potentielle chimique du glucose en énergie calorique est donc régie par les mêmes lois, que celle-ci se passe in vitro ou in vivo.

Pour la cellule il en est de même. Son énergie libre a tendance à se dégrader et son entropie à augmenter. Elle se rapproche de l'état de désordre qui est son état le plus probable d'après le deuxième principe. Elle tend au nivellement thermodynamique. Or l'équilibre physico-chimique, pour un organisme vivant, correspond à la mort. L'équilibre métabolique est un équilibre dynamique dans lequel les échanges entre matière vivante et milieu ambiant sont constants.

Nous verrons, en étudiant la cellule, que sa membrane est polarisée du fait d'une différence de concentration ionique entre l'intérieur et l'extérieur suivant la formule de Nernst. Mais cette différence n'est maintenue que grâce aux phénomènes métaboliques sans lesquels le K intra-cellulaire tendrait à sortir, le Na extra-cellulaire à rentrer suivant les lois de la diffusion.

Dans la cellule en effet, l'énergie potentielle chimique tend à se dégrader. Les glucides sont transformés en CO_2 et H_2O. Les lipides sont coupés peu à peu et brûlés comme les glucides. Les protides sont également effrités par étapes pour aboutir à CO_2, H_2O, NH_3, urée, etc... Le deuxième principe paraît donc bien être suivi. Il faut remarquer cependant que les réactions sont moins brutales que dans la bombe calorimétrique. Les réactions chimiques dans l'organisme sont réversibles et les variations d'entropie moins grandes. La vie oppose donc un frein à la tendance générale au désordre.

Mais bien que se dégradant moins vite, la matière de l'organisme subit les mêmes lois que la matière inanimée. Et l'influence de la température en est une autre preuve. Une augmentation thermique augmente l'énergie cinétique des molécules. Les contacts entre elles sont plus fréquents, les vitesses de réactions s'accroissent. C'est ce qu'exprime la loi de Vant' Hoff-Arrhenius.

A l'échelon cellulaire le potentiel de membrane tend spontanément vers zéro, si l'on inhibe les processus métaboliques par l'emploi de toxiques cellulaires. Il apparaît donc que ce sont ces processus métaboliques qui s'opposent à la tendance au nivellement. Nous constatons en effet que grâce à eux la cellule réintègre son K^+ et rejette le Na^+.

Mais à côté de la récupération de son potentiel de membrane, la cellule est aussi capable d'élaborer une énergie potentielle chimique qui lui est propre. A partir des protéines de son apport alimentaire elle peut construire des protéines personnelles à structure complexe telles que l'insuline ou la trypsine. A partir des acides gras, des molécules lipidiques.

Or, une distinction s'impose entre le règne animal et le règne végétal. La cellule animale, de même que beaucoup de bactéries et les champignons, ne peut pas se nourrir d'éléments. Elle est forcée d'emprunter au règne végétal ou animal des molécules organiques déjà fort complexes dont elles prend les matériaux pour reconstruire ses molécules propres. Elle est dite *hétérotrophe*. Par contre, les plantes vertes cultivées à la lumière dans une atmosphère contenant du CO_2 et sur un milieu minéral de Knopp, peuvent synthétiser leurs molécules. Elles sont *autotrophes*. Leur exemple est vraiment celui qui nous fait le mieux comprendre l'orientation vers l'ordre des phénomènes vivants.

CATABOLISME ET ANABOLISME

L'anabolisme, c'est-à-dire la construction de matière vivante à partir de matière inanimée, n'apparaît vraiment que dans le cas des plantes vertes. L'assimilation chlorophyllienne où intervient l'énergie lumineuse solaire, est vraiment à la base des phénomènes vivants.

Dans les autres cas on a voulu opposer le catabolisme qui aboutit à une dégradation de l'énergie, à l'anabolisme. Mais ces deux phénomènes sont pratiquement impossibles à séparer car le plus souvent la synthèse de matière

vivante nécessite la mise en jeu des phénomènes métaboliques respiratoires. Or, la respiration cellulaire est un phénomène catabolique. Ainsi, l'accumulation d'énergie potentielle chimique spécifique de la cellule ne s'obtient que par la dégradation de l'énergie potentielle chimique apportée par les substrats alimentaires.

Mais en dehors de l'anabolisme, la cellule lutte contre le deuxième principe auquel elle est soumise. Les variations du potentiel de membrane sont une des expressions de cette double orientation de la vie cellulaire et nous préciserons, dans un prochain chapitre concernant la cellule, les mécanismes métaboliques qui lui permettent de maintenir son potentiel de membrane ou de le rétablir.

RÔLE PROBABLE DES RADICAUX LIBRES

Nous verrons l'importance de certaines liaisons phosphorées dites « riches en énergie » sous la forme desquelles la cellule animale met en réserve, le plus souvent, l'énergie qui lui est fournie par les substrats qu'elle puise dans le milieu extérieur. Ces réserves lui permettront soit de faire un certain travail, soit de construire sa propre matière vivante. Ceci n'est possible que grâce au transport électronique qui caractérise les processus d'oxydo-réduction cellulaires. Mais la plupart des substrats et des produits résultant des processus d'oxydo-réduction sont des molécules dans lesquelles les électrons sont appariés. On pourrait penser que les transferts électroniques vont ainsi se faire par paires. Mais l'énergie d'activation nécessaire serait alors considérable et d'autre part certaines chaînes de transport électronique font appel à des substances métallo-organiques telles que le Cytochrome qui exigent le transport d'un seul électron. C'est pourquoi Michaelis a proposé l'hypothèse qui paraît actuellement confirmée par de nombreux faits expérimentaux, que l'oxydation des molécules organiques procède par des étapes successives de transport d'un seul électron et que, de ce fait, le corps intermédiaire est un *radical libre.*

Une deuxième notion suggérée par Szent-Gyorgyi dans sa théorie du « continuum » a été rendue nécessaire du fait que si dans une solution ordinaire le transport électronique résulte de l'agitation moléculaire et se réalise au cours d'une collision entre deux molécules, dans les systèmes biologiques au contraire, le donneur d'électrons et l'accepteur ne sont pas en contact direct, car ces molécules réactives sont alors liées à des protéines caractérisant l'enzyme. Szent-Gyorgyi a proposé l'hypothèse qu'un tel système est analogue à un semi-conducteur dans lequel certains électrons excités seraient mis en commun perdant leur dépendance atomique originelle.

Ces notions impliquent, si elles se vérifient plus solidement, que la majorité des réactions enzymatiques font jouer un rôle actif à l'enzyme comme transporteur d'électrons facilitant la formation d'un radical libre intermédiaire entre le donneur et l'accepteur d'électrons.

Certaines méthodes d'investigation récentes, faisant appel à l'absorption de l' « électron-spin-résonance » (E. S. R.) par des spectromètres capables de révéler la présence d'électrons célibataires, semblent bien les confirmer. Ces spectromètres sont assez sensibles pour enregistrer l'énergie libérée lorsqu'un électron entre en résonnance du fait qu'il est soumis à l'action d'un champ magnétique extérieur. L'utilisation de cette méthode in vitro et in vivo au cours de certaines réactions enzymatiques permet de penser à l'apparition de radicaux libres pendant leur réalisation.

Les réactions chimiques en biologie que nous schématisons à l'extrême en figurant le substrat, l'enzyme et le produit, se décomposeraient donc en de multiples étapes intermédiaires où les radicaux libres permettraient le

transfert des électrons. Nous avons vu que, selon Szent-Gyorgyi, ces réactions seraient rendues possibles du fait de la structure cristalline de l'eau intracellulaire, prolongeant la durée de l'excitation de certains atomes et molécules.

APPENDICE

Pouvons-nous dépasser le plan de l'observation stricte des faits et essayer d'imaginer à partir de ces derniers une hypothèse même globale capable de satisfaire momentanément notre désir de compréhension? Ce que nous avons exposé au chapitre élémentaire de physique biologique permet peut-être de penser que dans un système tendant au désordre, à l'agitation incoordonnée, l'apport d'une énergie extérieure au système telle que l'énergie solaire, augmente les chances de collisions des particules matérielles, et de ce fait les chances de « complexification ».

Les éléments H. C. O. N. se sont associés au hasard de leur rencontre lors de leurs mouvements désordonnés, pour former des nucléoprotéines. Celles-ci se sont à leur tour associées à d'autres molécules, jusqu'à la formation de la cellule. La complexification ne peut se poursuivre indéfiniment. C'est par la surface que se réalisent les échanges et le plus complexe ne peut évidemment être élaboré qu'à partir du moins complexe qui l'entoure. On peut admettre que plus le corps complexifié augmente de volume plus ses échanges diminuent. En effet, un moins grand nombre d'atomes seront en contact avec le milieu moins complexe environnant, donc moins ils seront susceptibles d'aboutir à une complexification. C'est ce qui distingue la matière vivante du cristal qui s'accroît en surface et en volume, non en complexité. La matière complexifiée est donc forcée de se fragmenter. Elle le fait au stade de la nucléoprotéine, puis de la cellule, puis de l'organisme, car la cellule ne pouvant évoluer sur elle-même, s'associe à d'autres cellules pour donner naissance aux êtres pluri-cellulaires. N'est-ce pas cette interprétation qui permet de comprendre pourquoi il existe un rapport nucléo-plasmatique? En effet, il existe entre les volumes du noyau et du cytoplasme un rapport caractéristique de la cellule envisagée. Or, la teneur en acide désoxyribonucléique est également une constante cellulaire, et l'on peut considérer ce dernier, que l'on rencontre exclusivement dans le noyau, comme la forme la plus complexifiée de la matière vivante. Quand le noyau atteint un certain volume, en d'autres termes quand une certaine quantité d'acide désoxyribonucléique (A. D. N.) a été synthétisée par la cellule, elle se divise. On a même proposé, en dosant le A. D. N. contenu dans un fragment de tissu, de calculer le nombre de cellules renfermé par ce fragment.

Cette hypothèse a l'avantage de faire appel à une régulation par rétroaction négative et d'entrer dans le cadre des fonctionnements autorégulés au stade de la molécule même. Nous verrons que cette autorégulation est également évidente au stade de la cellule, puis de l'organisme.

Il semble donc que si un principe pouvait être formulé en ce qui concerne les processus vivants, il pourrait être dénommé *principe de la complexification autorégulée*. Cette conception a l'avantage de ne rien enlever aux lois de la matière telles que les physiciens et les chimistes les ont définies. Bien au contraire, la dynamique cybernétique qui aboutit à la vie paraît dans ce cas résulter de l'application même du deuxième principe de la thermodynamique, car sans théorie cinétique pas de complexification possible. La vie paraît ainsi être née de la rétroaction négative apparue aux limites de la complexification moléculaire. Quant à l'évolution des formes vivantes sur notre globe, elle a été permise sans nul doute par les changements progressifs du milieu environnant. Et là encore on s'oriente à l'heure actuelle vers une autorégulation des formes vivantes et du milieu, par ajustements réciproques. L'oxygène ne serait, suivant l'expression de A. Boivin, qu'un « sous-produit de la vie », la conséquence de la photo-synthèse. Mais l'oxygène, sous l'influence des ultraviolets solaires transformé en ozone, a constitué un écran limitant l'intensité même de la photo-synthèse. Secondairement, l'apparition

des êtres hétérotrophes, consommateurs d'oxygène et producteurs de CO_2, a également réalisé une autorégulation de la composition chimique du milieu environnant les premières étapes de la vie.

Selon Dauvillers et Desguins, la réaction de base aboutissant à la formation des molécules organiques serait la photosynthèse de l'aldéhyde formique à partir de l'acide carbonique et de la vapeur d'eau. Première étape organique de ce que nous appelons la complexification, car, avant elle, tout semble être parti de l'hydrogène et de l'hélium, atomes les plus légers qui furent formés les premiers, alors que les éléments plus lourds furent formés ensuite par condensation de la matière.

Est-il alors sans intérêt, malgré le caractère strictement spéculatif du fait, de rappeler que, à notre avis, toute la physiologie pourrait être résumée, comme nous l'avons déjà exprimé et comme nous aurons à l'exprimer encore maintes fois, en disant qu'elle consiste en une ionisation de la molécule d'hydrogène?

Bibliographie

Notions générales et mode de représentation concernant les systèmes autorégulés.

Ross Ashby. — 1958. *Introduction à la cybernétique.* Traduction de M. Pillon. Dunod.

Cossa P. — 1955. *La cybernétique.* Masson et Cie, édit.

Cybernetica. Volume I et II, 1958-1959. Namur.

De Latil. — 1953. *La pensée artificielle.* Gallimard.

Vendryes P. — 1942. *Vie et probabilité.* Albin Michel, édit.

Laborit H. et Weber B. — 1958. Application d'un mode de représentation cybernétique aux régulations physiologiques. *La Presse médicale.* 79-1779-1781.

Éléments de physique biologique
Éléments de chimie biologique

Benezech Christian. — 1958. *Physico-chimie biologique et médicale.* Masson et Cie, édit.

Barry Commoner, John J., Heise, Barbara B. Lippincott, Richard E. Norberg, Janet V. Passonneau, Jonathan Toursenol. — 1957. Biological activity of free radicals. *Science,* 126-3263-57.

Harold A. Harper. — 1959. *Review of physiological chemistry.* 7e éd. Lange Medical publications. Los Altos. California.

Irving Klotz. — 1957. *Some principales of energetics in Biochemical reactions.* Academic Press. inc. New York.

Leach S. J. — 1954. The mechanism of enzymatic oxydo reduction. *Advances in enzymology,* 15-1-47.

James E. Luvalle et David R. Goddard. — 1948. The mechanism of enzymatic oxydations and reductions. *The quaterly Review of Biology,* 23-3-197.

Mathis F. — 1957. Idées actuelles sur le mécanisme des réactions organiques. *Revue des questions scientifiques.* 344-373.

Michaelis L. — 1940. Occurence and signifiance of semi-quinone radicals. *Annals New York Academy of Sciences,* 40-39-76.

Michaelis L. — 1949. Advances in enzymology, vol. IX. *Interscience.* New London.

Pascal. — *Notions élémentaires de chimie générale.* Masson et Cie. édit.

Szent-Gyorgyi Albert. — 1956. Bioenergetics. *Science,* 124-3227-873-875.

CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

A. — LA STRUCTURE DE BASE DE L'ORGANISME. LA CELLULE.

On peut définir la cellule comme la plus petite masse de protoplasme contenant un noyau. Vers 1840, Schwann et Schleiden ont formulé la théorie cellulaire de la vie en prenant la cellule comme unité physiologique et unité de structure.

Tout ce qui caractérise la vie se trouve déjà dans certains organismes unicellulaires. Chez les animaux multicellulaires l'organisme n'est pas seulement la somme des innombrables unités cellulaires qui le constituent, car il y a une orientation des activités de ces unités qui aboutit à l'unité fonctionnelle de l'ensemble. Bien plus, l'organisme multicellulaire humain devient lui-même une unité d'un organisme social, national par exemple, dans lequel des différenciations fonctionnelles sont également indispensables.

Virchov (1855) et Flemming (1882) ont exprimé cette loi « omnis cellula e cellula » ainsi que cette autre « omnis nucleus e nucleo ». On peut se demander aujourd'hui s'il ne faut pas chercher la plus petite unité vivante à un degré sub-microscopique et si l'unité vivante fonctionnelle et structurale première n'est pas la molécule géante de nucléo-protéine spécifique contenue dans les noyaux de toutes les cellules d'un organisme.

De toute façon, dans les organismes multicellulaires toutes les cellules ne sont pas identiques et une différenciation apparaît à partir de l'œuf fécondé aboutissant à des structures différentes servant de base à des fonctions variées. Il est à noter que, même chez les êtres unicellulaires, des différenciations de structure peuvent exister dans des régions localisées du protoplasme en vue d'assurer des fonctions particulières.

Les êtres multicellulaires les plus simples, comme les éponges, ne sont guère plus qu'une colonie de cellules agrégées. Chez les Cœlentérés la différenciation est déjà beaucoup plus marquée. Chez tous ces êtres le milieu extérieur est l'eau de mer ou le milieu dans lequel ils vivent et toutes les cellules qui les composent sont exposées à toutes les variations qui peuvent survenir dans la composition de ce milieu.

Un grand pas de l'évolution complexifiante fut franchi avec l'apparition d'un cœlome, c'est-à-dire d'une cavité interne contenant un liquide en contact avec toutes les cellules de l'organisme. Liquide dont la composition est maintenue constante grâce à l'activité même des cellules en contact avec lui. La partie externe des cellules encore en contact avec le milieu extérieur s'entoure d'une cuticule imperméable et seulement certains constituants du milieu environnant sont autorisés à pénétrer dans le liquide intérieur pour être utilisés à l'entretien de la vie cellulaire. Plus tard un système circulatoire assure la mobilisation du milieu intérieur, procurant une uniformité encore plus parfaite des conditions chimiques d'existence pour toutes les cellules de l'organisme. On constate ainsi que le résultat essentiel de la différenciation de structure et de fonction est la libération progressive de l'ensemble de la collectivité cellulaire constituant un organisme, vis-à-vis des variations des caractéristiques physico-chimiques, de l'environnement.

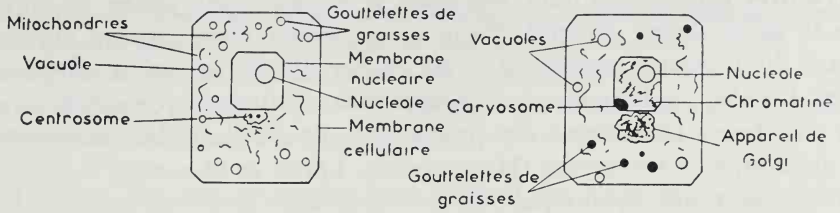
La différenciation des cellules qui composent les organes d'un organisme est commandée d'abord par les conditions différentes auxquelles elles sont exposées du fait de leur position au cours du développement embryologique. Les animaux les plus élevés dans l'échelle animale peuvent être considérés comme construits à partir d'un tube dont la surface extérieure est modifiée dans le but de la défense et de l'adaptation aux changements du milieu environnant. C'est l'origine des téguments, des organes des sens et du système nerveux. La surface interne du tube se modifie en vue de l'alimentation. Entre ces deux surfaces prendront naissance les tissus de soutien tels que les muscles. On y trouvera également le cœlome, constitué par les cavités pleurale, péricardique et péritonéale. Le tube intestinal se projette dans cette cavité, ne restant attaché à la paroi que par un seul côté. Du cœlome naît également le système cardio-vasculaire.

L'organisme devient ainsi composé de nombreux organes dont chacun est composé de cellules de structure analogue qui se sont modifiées en vue d'une fonction commune, chacune de ces fonctions concourant à la finalité de l'ensemble de l'individu.

Il est à noter également que les différenciations de structure et de fonction sont liées à des différenciations d'équipement enzymatique. Toutes les cellules de l'organisme forment de l'ammoniaque, mais les cellules du foie ont un équipement enzymatique (arginase) qui leur permet de transformer cette ammoniaque en urée. Si bien que lorsque nous schématiserons les mécanismes des processus biochimiques de la cellule, valables pour toutes les cellules de l'organisme, nous devrons nous souvenir que certaines réactions seront particulièrement développées dans certaines structures cellulaires en vue d'une fonction spécialisée.

Morphologie de la cellule. — C'est une notion banale de distinguer dans la cellule un *cytoplasme* et un *noyau*. Chacun d'eux est entouré d'une membrane, la membrane cytoplasmique et la membrane nucléaire. *Dans le noyau* on distingue des *nucléoles* et un réseau de *chromatine* dont certains épaississements sont les caryosomes. Quand la cellule se divise, la chromatine se condense en filaments appelés *chromosomes*, visibles dans la cellule vivante. A côté du noyau des cellules animales se trouve le *centrosome*, petite masse réfringente qui se dédouble avant la mitose. Dans le *cytoplasme* se trouvent les *mitochondries* ou *chrondriosomes* constituant le *chondriome*. L'appareil de *Golgi*

est particulièrement net dans les cellules nerveuses ou sécrétrices des animaux et paraît lié à leur activité sécrétoire. Les *microsomes*, particules très ténues et difficiles à observer, dont nous verrons le rôle fondamental dans la syn-



Cellule vivante. *Cellule fixée.*

FIG. 11.

thèse protéique. Enfin, le cytoplasme contient des inclusions inertes telles que vacuoles, gouttelettes lipidiques, glycogène, cristaux, etc... (fig. 11).

Beaucoup de ces structures furent d'abord décrites sur des cellules mortes et fixées dans des préparations. Il est donc nécessaire de préciser quelles sont les structures réellement présentes dans les cellules vivantes.

Organisation de la cellule vivante. — Examinée au microscope, une cellule vivante présente effectivement les principaux éléments que nous venons de décrire. La centrifugation provoque une mobilisation de ces éléments qui varie avec la densité propre à chacun d'eux. Le noyau, les mitochondries et les constituants les plus volumineux peuvent être ainsi séparés. Quand on a enlevé ces structures il ne reste que des structures submicroscopiques qui ne peuvent être centrifugées qu'à très grandes vitesses : ce sont les microsomes.

Dans le *noyau* il ne fait aucun doute à l'heure actuelle que les chromosomes sont des unités structurelles réelles bien qu'il soit difficile de les identifier quand la cellule est au repos.

Les *mitochondries* sont également visibles dans la cellule vivante et se concentrent dans les régions d'activité cellulaire maxima.

La réalité de l'appareil de *Golgi* dans la cellule vivante est encore controversée. On pense généralement que, plus qu'une unité de structure, il s'agit d'une région cellulaire où s'assemblent des sécrétions variées provenant des activités mitochondriales ou nucléaires (fig. 11).

B. — STRUCTURE PHYSIQUE ET CHIMIQUE DU NOYAU

Si par micro-dissection on enlève le noyau d'une amibe, la partie énucléée continue à se mouvoir quelque temps mais devient rapidement insensible aux variations de l'environnement et meurt. Elle continue momentanément à réaliser les processus chimiques de la respiration et même pendant quelque

temps à incorporer des acides aminés marqués, mais bientôt les synthèses protéiques diminuent à moins que l'on restitue à la cellule son noyau. Ces expériences montrent que le cytoplasme ne peut survivre isolément.

D'autres expériences dans lesquelles le noyau d'une amibe est introduit dans le protoplasme énucléé d'une autre amibe d'une espèce voisine ont montré l'importance considérable du noyau sur les processus morphogénétiques. En effet, si l'amibe ainsi reconstituée continue à vivre et à se multiplier elle donne naissance à des produits ayant des caractères intermédiaires aux deux espèces envisagées (Hammerling, Lorch et Danielli).

Cependant, un noyau séparé de son cytoplasme meurt en quelques heures. La légère couverture cytoplasmique qui recouvre le noyau du spermatozoïde suffit à ce dernier pour extraire ses éléments nutritifs du milieu.

La mitose étant traitée avec précision dans de nombreux ouvrages et ne présentant pas, du point de vue de la physiologie organique qui nous intéresse, d'intérêt essentiel, nous la laisserons de côté.

La membrane nucléaire. — Elle a été relativement peu étudiée malgré son importance probablement très grande. Pourtant, c'est à travers elle que le noyau transmet ses « informations » au cytoplasme. Des études déjà anciennes lui attribuent une structure semblable à celle que nous étudierons pour la membrane cellulaire. Cependant, le noyau isolé par ultracentrifugation montre une perméabilité aux grosses molécules différente de cette dernière.

L'héparine par exemple, ajoutée à une suspension de noyaux isolés de cellules hépatiques du Rat, permet la pénétration dans ceux-ci de volumineuses molécules polymérisées de A. D. N. Dans les mêmes conditions, des nucléases agissent très rapidement, indiquant que malgré la dimension de leurs molécules elles ont pénétré rapidement dans le noyau. Il en est de même pour d'autres volumineuses molécules. Cependant il est difficile de savoir si dans la cellule vivante intacte il en est de même, bien qu'il paraisse certain que la Ribonucléase pénètre dans le noyau en place.

La membrane nucléaire semble constituée par des protéines basiques associées à des lipides. Les études au microscope électronique montrent une structure en deux couches, l'une continue, l'autre perforée. La couche extérieure serait sélective, l'interne poreuse.

Structure chimique du noyau. — Le caractère essentiel du noyau est sa haute teneur en acides nucléiques. Deux types en ont été identifiés : l'un est l'acide désoxyribonucléique (A. D. N.). On sait (Feulgen) qu'il est présent dans les chromosomes de toute cellule, animale ou végétale. Il semble (Avery, Boivin, Vendrely) jouer un rôle fondamental dans la transmission du patrimoine héréditaire. L'autre est l'acide ribonucléique (A. R. N.) présent dans toute cellule animale ou végétale; il paraît dominer la synthèse protéique.

L'acide désoxyribonucléique ne se trouve jamais ailleurs que dans le noyau, alors que l'acide ribonucléique existe à la fois dans le cytoplasme et dans les nucléoles du noyau.

Les acides nucléiques sont constitués par des nucléotides. Ceux-ci sont constitués par une molécule de PO^4H^3 + une molécule de pentose + une molécule d'une base purique ou pyrimidique.

Dans l'A. R. N. les bases pyrimidiques sont l'uracile et la cytosine, les bases puriques l'adénine et la guanine. Dans l'A. D. N. l'uracile est remplacé par la thymine.

Dans l'A. R. N., l'ose est le ribose. Dans l'A. D. N., le désoxyribose.

Ces nucléotides se réunissent en grand nombre (2 000 parfois) pour former les molécules d'acides nucléiques dont le poids moléculaire est ainsi très élevé (1 million).

On admet que ces molécules sont unies à des chaînes polypeptidiques, les groupes basiques des polypeptides réagissant avec les groupes phosphoriques des acides nucléiques, ou les groupes acides des polypeptides réagissant avec les groupes basiques (bases pyrimidiques et puriques) des acides nucléiques. Cette union des acides nucléiques avec les chaînes polypeptidiques à nombreux acides diaminés donne naissance aux *nucléoprotéines* (voir p. 61).

La présence prédominante de l'A. D. N. dans les chromosomes paraît indiquer son rôle essentiel dans la division cellulaire et la transmission des caractères héréditaires. La présence de l'A. R. N. dans les microsomes (intracytoplasmiques) et dans les nucléoles du noyau, les variations de sa concentration en rapport avec l'intensité de la synthèse des protéines ont fait envisager son rôle prédominant dans cette synthèse.

Fonctions de l'A. R. N. — Depuis les observations initiales de Caperson et Brachet, de nombreux faits militent en faveur du rôle de l'A. R. N. dans la synthèse protéique :

L'étude des virus et des bactéries montre que la présence de l'A. R. N. est indispensable à leur multiplication.

La synthèse protéique est possible dans le cytoplasme énucléé tant que la provision de l'A. R. N. lié aux microsomes n'est pas épuisée. Ainsi il est probable que si une synthèse importante des protéines existe dans le *noyau* au niveau des nucléoles (riches en A. R. N.) une synthèse analogue est aussi possible dans le *cytoplasme* grâce aux microsomes. Mais la synthèse protéique requiert aussi la présence de systèmes enzymatiques producteurs d'énergie, localisés dans les mitochondries, celles-ci assurant les phosphorylations et la production d'A. T. P.

Appendice.

On ne peut pas ne pas être frappé par ce fait qu'il paraît exister une différence de nature entre les phénomènes métaboliques cellulaires d'une part qui aboutissent à la libération d'énergie par la cellule, qui sont liés aux mitochondries et que l'ablation du noyau ne supprime pas immédiatement, et la synthèse protéique d'autre part, étroitement liée à une structure chimique fort complexe, l'A. R. N., et à une structure physique : le microsome. Certes, la synthèse protéique comme toute synthèse a besoin des phosphorylations assurées par les mitochondries, elle a besoin en d'autres termes des liaisons riches en énergie de l'A. T. P. La pauvreté de l'équipement enzymatique des microsomes les rend dépendants des mitochondries, comme les virus auxquels ils ressemblent en bien des points sont dépendants de leur hôte (Brachet). Mais si l'on traite des amibes par la ribonucléase on peut inhiber les propriétés de synthèse protéique

de l'A. R. N. Or, les réactions productrices d'énergie de la cellule ne sont pas touchées. Les amibes conservent une consommation d'oxygène et un taux d'A. T. P. sensiblement normaux (Y. Skreb).

On aboutit ainsi à l'hypothèse que le rôle des acides nucléiques est de fournir un modèle (*template* des auteurs anglo-saxons) un moule, formant la *contrepartie* de la protéine à synthétiser. L'A. R. N. imposerait ainsi aux acides aminés une ordonnance déterminée pour leur arrangement.

Nous retrouvons là la notion d'information envisagée en cybernétique. Les acides nucléiques fourniraient grâce à un accroissement d'entropie extrêmement faible (système de commande) et qui serait compensé par l'apport énergétique issu de l'A. T. P., le « codage » des protéines spécifiques. C'est encore à l'A. T. P. que serait demandée l' « excitation » ou l'activation des acides aminés devant aboutir à la synthèse. Nous avons envisagé dans un précédent chapitre (p. 26) la signification physico-chimique de cette activation. D'ailleurs, puisque l'information paraît être en fonction inverse de l'entropie, la haute organisation des acides nucléiques leur assure une valeur informationnelle considérable. Enfin, l'incorporation des acides aminés dans les protéines serait plus étroitement liée aux phosphorylations qu'aux oxydations (Siekevitz) et il n'est pas inutile de souligner que la croissance cellulaire (bactéries anaérobies, embryon, cancer) accorde une plus large place aux processus anaérobiotiques qu'aux phénomènes respiratoires (Warburg).

C. — STRUCTURE PHYSIQUE ET CHIMIQUE DE LA MEMBRANE CELLULAIRE

Il est généralement admis que le cytoplasme est entouré par une membrane, dite membrane cellulaire ou plasmatique. Cependant, la réalité de cette membrane fait encore l'objet de discussions. Si l'œuf est bien entouré d'une membrane vitelline, à l'intérieur de laquelle se trouverait la véritable membrane plasmatique, si la cellule végétale est bien limitée par une membrane cellulosique, rien ne permet actuellement d'affirmer que la séparation entre cytoplasme de la cellule animale et milieu extra-cellulaire soit une structure permanente, différente du cytoplasme. Ce qui paraît acquis c'est que, à sa périphérie, la structure physicochimique du protoplasme de la cellule s'oriente différemment du cytoplasme endo-cellulaire, mais cette orientation ne paraît pas aboutir à la permanence et à l'organisation d'une structure individualisée. Nous verrons d'ailleurs que ce problème n'a peut-être pas l'importance qu'on a voulu lui attribuer.

COMPOSITION

Certains faits paraissent montrer la présence de *lipides* dans la région du cortex cellulaire. Overton il y a plus de 50 ans avait déjà remarqué combien la perméabilité cellulaire à certaines substances était étroitement liée à leur solubilité dans les lipides. Il croyait à la constitution lipoïdique exclusive de la membrane, notion inacceptable aujourd'hui. La résistance électrique

élevée des cellules s'interprète le plus simplement en admettant la présence d'une couche lipidique à la surface de la cellule. Les ions pénètrent difficilement à travers une couche huileuse, en conséquence la conductivité électrique sera faible.

On peut également noter la facilité avec laquelle l'huile entre en coalescence avec la surface membranaire. D'autre part, la surface cellulaire est facilement détruite par les solvants des lipides : le tétrachlorure de carbone, le benzène, la digitonine, les sels de potassium et de sodium, des acides gras. La méthode des modèles apporte aussi confirmation : la constante de perméabilité pour certains composés d'une membrane artificielle lipoïdique d'une épaisseur de 50 angströms est la même que celle de nombreuses cellules pour les mêmes composés.

Certains faits montrent la présence de protéines dans la membrane plasmatique. Ces protéines semblent liées aux lipides et fournir à la membrane son élasticité. La basse tension superficielle à la surface de la cellule suggère la présence de protéines. La lyse de membrane par des agents agissant spécifiquement sur les protéines est une preuve supplémentaire : la destruction des membranes cellulaires par des anticorps par exemple. Certains faits font également penser à la présence d'*hydrates de carbone.*

STRUCTURE

Cette structure ne peut être approchée que par des méthodes indirectes, la méthode de diffraction des rayons X et de la lumière polarisée par exemple.

Beaucoup de substances naturelles laissent passer la lumière dans toutes les directions : elles sont dites isotropes. D'autres affectent le passage de la lumière dans des directions différentes : elles sont dites anisotropes ou biréfringentes. Un rayon les traverse en ligne droite. L'autre est dévié. La biréfringence est le résultat de l'état cristallin. Or, certains matériaux biologiques tels que les molécules nucléoprotéiniques sont biréfringents, ce qui montre qu'elles ont une structure analogue à un cristal. Les études au microscope à lumière polarisée paraissent montrer que les molécules protéiques sont parallèles à la surface de la cellule et que les lipides sont rangés de façon radiaire. Ainsi, on pense généralement que les lipoïdes dont les groupes polaires s'orientent en deux couches dirigées l'une vers l'extérieur et l'autre vers l'intérieur, séparés par des radicaux hydrocarbonés, sont également entourés à l'extérieur comme à l'intérieur de la cellule par deux couches de protéines (fig. 12).

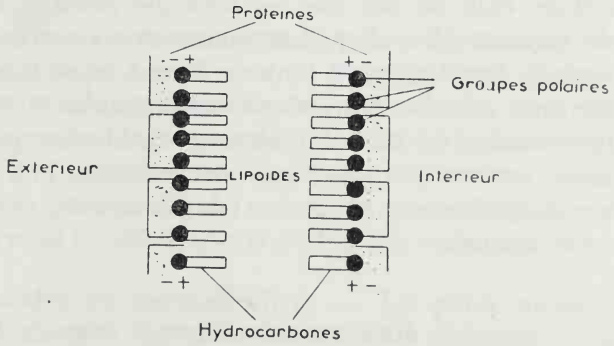


FIG. 12. — *Schéma de la structure hypothétique de la membrane cellulaire* (d'après DANIELLI).

Cette structure ne serait pas statique mais dynamique, pourrait se perforer, donnant naissance à des pores à travers lesquels les couches protéiques externes et internes se réuniraient. Toutes ces hypothèses sur la structure de la membrane cellulaire n'ont acquis une certaine importance qu'en vue d'interpréter sa perméabilité. C'est ainsi qu'une substance, pour atteindre le protoplasme, devrait traverser deux couches graisseuses et deux couches protéiques pour passer du milieu aqueux extra-cellulaire au milieu aqueux cytoplasmique. Les molécules présentant un coefficient de solubilité faible dans les lipides, traverseraient difficilement la membrane mais la quitteraient ensuite facilement pour entrer dans le cytoplasme. Ce serait l'inverse pour une substance se solubilisant facilement dans les graisses. On comprendrait l'importance de l'énergie d'activation des molécules dans cette traversée membranaire.

Mais nous allons voir que le problème, beaucoup plus complexe, est encore loin d'être résolu.

ÉCHANGES TRANSMEMBRANAIRES. PERMÉABILITÉ

La vie cellulaire exige que de perpétuels échanges entre le milieu extra-cellulaire qui lui apporte ses éléments nutritifs et le milieu intra-cellulaire où s'accumulent les déchets du métabolisme soient assurés.

Ces mouvements sont la conséquence de processus dynamiques. Une cellule vivante n'est jamais en équilibre avec le milieu où elle est plongée. Quand cet équilibre survient, c'est pour elle la mort.

Récemment encore on pensait que les mouvements d'échanges étaient régis par les rapports de concentration entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule, mais on sait que ces échanges peuvent se faire contre les gradients de concentration et qu'une substance en concentration supérieure à l'extérieur de la cellule qu'à l'intérieur peut cependant être absorbée. Cela nécessite une dépense énergétique considérable. Nous envisagerons d'abord les mouvements de l'eau à travers la membrane, puis ceux des substances dissoutes suivant les rapports de concentration. Puis nous envisagerons les transports actifs avant d'aborder la structure du cytoplasme et les phénomènes métaboliques.

1° *Mouvements d'eau à travers la membrane.*

Le fait de voir une cellule se gonfler lorsqu'elle est placée dans une solution à faible osmolarité et de voir son protoplasme se contracter au contraire dans une solution à forte osmolarité a conduit à penser que la cellule se comportait comme un osmomètre à membrane semi-perméable. On a donc tenté de lui appliquer les lois de l'osmose décrites dans un précédent chapitre (voir p. 27). Mais on s'aperçut bientôt que la membrane cellulaire n'est pas semi-perméable mais sélectivement perméable. La perméabilité à l'eau varie même avec le type de cellule envisagé, et il est curieux de constater que c'est chez les êtres vivant en eau douce que les gradients les plus élevés entre les

deux faces de la membrane cellulaire sont rencontrés. Ce sont ces formes qui ont une perméabilité membranaire à l'eau la plus faible. Les lois de l'osmose ne peuvent être l'unique facteur réglant l'entrée et la sortie de l'eau puisque la perméabilité à l'eau de nombreuses cellules est différente, ce qui montre qu'un processus biologique doit intervenir. Bien mieux, suivant son état physiologique une même cellule peut changer sa perméabilité à l'eau. Par exemple la perméabilité de certains œufs d'échinodermes, double, triple ou quadruple dès qu'ils sont fertilisés. Mais quand la division commence, la perméabilité à l'eau revient à sa valeur originelle. Certaines cellules peuvent même extruder de l'eau.

2° *Mouvements des corps dissous à travers la membrane.*

Bien des substances se déplacent à travers la membrane cellulaire, mais il en existe peu en dehors du CO_2 et de l'O_2 qui soient capables de passer librement comme l'eau.

a) ***Perméabilité et coefficient de partage.*** — Lorsqu'un composé se trouve en présence de deux solvants non miscibles dans lesquels il est soluble, il s'établit un équilibre de répartition qui pour une température donnée dépend de la solubilité respective du composé dans chacun des deux solvants. Si les solutions sont suffisamment diluées et si l'état du corps dissous est le même dans les deux solvants, le rapport des concentrations C_1 et C_2 est une constante à une température donnée :

$$\frac{C_1}{C_2} = K \qquad \text{K est le coefficient de partage.}$$

Or, la pénétration de nombreux composés dans la cellule dépend non du volume de leur molécule mais de leur coefficient de partage. Cette étude a été très fructueuse pour de nombreux narcotiques, très solubles dans les graisses, et qui, malgré la dimension de leur molécule, entrent très facilement dans la cellule du fait de leur miscibilité aux lipides membranaires. Ainsi, la solubilité dans les graisses d'une molécule a souvent plus d'importance pour faciliter sa pénétration dans la cellule que la taille de sa molécule.

b) ***Dimension moléculaire et perméabilité.*** — Le poids moléculaire donne une idée approximative des dimensions d'une molécule, mais ces dernières dépendent aussi de sa configuration, de sa symétrie ou de sa dissymétrie. Plus une molécule est volumineuse moins elle a de chance de pénétrer dans la cellule. Les grosses molécules hydrocarbonées, les protéines, pénètrent rarement dans la cellule. Mais il semble que la taille a toutefois moins d'importance que le coefficient de partage dans la pénétration intracellulaire.

c) ***Ionisation et perméabilité.*** — En faisant varier le pH on peut préciser l'effet de la charge électrique d'un électrolyte sur ses possibilités de pénétration intracellulaire. Pour le CO_2, quand le pH s'élève la dissociation

augmente mais la pénétration diminue. C'est l'inverse si le pH s'abaisse. Pour les bases faibles telles que les amines ou les alcaloïdes, quand le pH s'élève la dissociation diminue mais la pénétration augmente.

Dans l'ensemble, malgré l'accroissement de la taille de la molécule, l'entrée des acides est généralement d'autant plus rapide que leur degré de dissociation est moindre.

Plus la charge électrique d'un ion est forte moins il a de chance de pénétrer dans la cellule. Les cations monovalents tels que Na^+ et K^+ entreront plus facilement que les divalents tels que Mg^{++} et Ca^{++}. De même I^- et Cl^- entrent plus facilement que SO_4^{--}.

Par ailleurs, des ions de même valence n'entrent pas tous avec la même facilité. L'ion ammonium rentre plus facilement que le potassium qui entre plus facilement que le sodium, qui entre plus facilement que le lithium. Cela dépend de leur hydratation (voir p. 150).

Le passage d'un ion du milieu extra-cellulaire dans la cellule paraît se faire grâce à un échange avec un ion situé dans la cellule. Les ions Hydrogène qui résultent de l'activité métabolique sont toujours prêts à être échangés avec des cations et les ions bicarbonates qui ont la même origine avec des anions. Pour que le potentiel électrique entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane soit maintenu, l'échange doit être équivalent.

d) ***Perméabilité en présence d'ions non diffusibles.*** — C'est le cas des protéines qui sont à l'intérieur de la cellule. Nous avons traité précédemment l'équilibre particulier qui en résulte, appelé équilibre de Donnan. Nous en avons fait la critique et indiqué que l'utilisation de ce principe en physiologie ne s'applique qu'à certains cas particuliers que nous retrouverons au passage.

e) ***Effet de la nature des ions sur la perméabilité.*** — L'effet de la perméabilité membranaire, aussi bien sur des cellules végétales, telles que celles de certaines algues, que sur des tissus et organes animaux, montre qu'un liquide isotonique ou liquide extracellulaire, habituel de l'élément vivant envisagé (eau de mer ou plasma sanguin) mais ne contenant que du ClNa exclusivement, provoque une augmentation progressive de la perméabilité qui devient bientôt irréversible et signe la mort cellulaire. Inversement, une solution isotonique de Cl_2Ca diminue d'abord considérablement la perméabilité jusqu'à ce que la mort cellulaire l'augmente de façon irréversible.

Le chlorure de potassium produit une évolution semblable à celle due au chlorure de sodium, tandis que le chlorure de Mg produit des effets comparables à ceux du chlorure de calcium.

Le mélange de chlorure de Na et de Ca en solution isotonique et dans certaines proportions permet de maintenir la perméabilité normale de certaines algues et la survie d'un cœur isolé de grenouille. Mais ce dernier ne se remet à battre que si l'on ajoute du ClK et du glucose pour assurer sa nutrition.

On peut donc dire qu'il existe un certain antagonisme entre les cations, le calcium s'opposant au sodium. Nous verrons que le calcium est encore

considéré par certains (Heilbrunn) comme le facteur essentiel de l'excitabilité cellulaire. De toute façon nous devons retenir son rôle d'imperméabilisant membranaire.

f) ***Température et perméabilité.*** — Si les substances diverses entraient et sortaient de la cellule pour ne répondre qu'aux lois des rapports de concentration en dehors et en dedans de la membrane cellulaire, on pourrait s'attendre évidemment au rôle essentiel des variations thermiques agissant sur les phénomènes de diffusion (voir p. 26). Ceci paraît exact pour certaines molécules, mais le plus souvent la vitesse de pénétration dans la cellule augmente beaucoup plus que l'augmentation de ceux-ci ne le laisserait prévoir. Il apparaît d'abord que, le plus fréquemment, les molécules doivent être activées pour traverser la membrane cellulaire.

Nous retrouvons là la nécessité de l'énergie d'activation.

3° *Relation entre perméabilité et activité métabolique.*

Nous avons déjà signalé le fait que les narcotiques et anesthésiques exercent généralement leurs effets caractéristiques sur la sensibilité et la respiration cellulaire. Ils ont souvent une action inverse suivant la concentration à laquelle ils agissent sur un même type de cellules. L'uréthane par exemple, à faible concentration, diminue la perméabilité des membranes de certaines algues et l'augmente à haute concentration.

Nous venons de constater par ailleurs que les lois de la physique moléculaire ne peuvent expliquer correctement les phénomènes constatés. Il apparaît évident que l'état physiologique dans lequel se trouve la cellule est un facteur absolument dominant à retenir en ce qui concerne la perméabilité membranaire.

En premier lieu, une cellule placée dans des conditions de vie très anormales augmente sa perméabilité membranaire. On pourrait parler de « choc » à l'étage cellulaire, qui peut être irréversible si la perméabilité demeure complète autorisant le nivellement de la cellule avec le milieu qui l'entoure. C'est le cas avec une température trop élevée, une stimulation trop prolongée, des toxiques. Mais un muscle à l'état d'activité est perméable aux aminoacides, au glucose ou à d'autres substances, tandis que le muscle au repos ne l'est pas.

Nous verrons bientôt que les expériences conduites avec des cations radioactifs ont montré leur diffusion vers l'intérieur de la cellule ou en dehors d'elle suivant qu'elle est stimulée ou non.

Il existe donc toute une série d'états intermédiaires entre l'excitation et la mort au cours desquels les variations de *perméabilité de la membrane ne peuvent être interprétées isolément.* Nous ne pourrons parvenir à les interpréter qu'avec la notion de système autorégulé. Mais avant de réaliser l'intégration dynamique et cybernétique du fonctionnement cellulaire, les faits exprimés précédemment nous conduisent à étudier le facteur encore laissé dans l'obscurité jusqu'ici du « métabolisme cellulaire ».

4° *Transport actif à travers la membrane.*

Quand une substance passe à travers la membrane contre un gradient de concentration, il est évident que cela ne peut être par un simple processus de diffusion. Pour mobiliser des molécules contre un gradient de concentration il faut une source énergétique. Il s'agit donc d'un transport actif.

L'eau d'un lac de montagne, en tombant au niveau de la mer, peut entraîner des turbines et fournir un certain travail. Il paraît en être de même, comme nous le verrons pour la cellule, lorsque par un simple phénomène de diffusion les concentrations ioniques s'égalisent de chaque côté de la membrane. Mais le lac de montagne est alimenté par des torrents, car la chaleur solaire, en vaporisant l'eau des océans, fournit l'énergie permettant au cycle de l'eau de ne pas s'interrompre. Si nous voulions alimenter nous-mêmes le lac de montagne nous devrions fournir

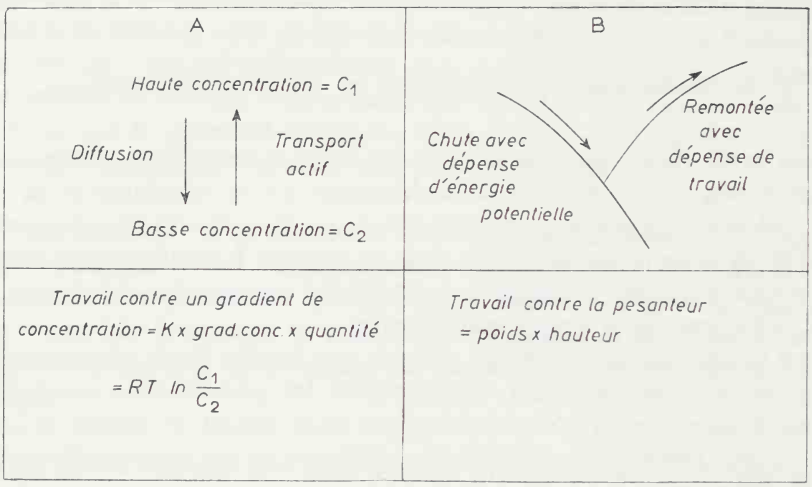


Fig. 13. — D'après Giese (in *Cell physiology*).

un travail contre les forces de gravité, égal au poids d'eau multiplié par la hauteur au-dessus du niveau de la mer à laquelle se trouve le lac. De même la cellule pour retrouver la différence de concentration qu'elle possédait au départ doit fournir un travail = K × rapport des concentrations × quantité de molécules = R. T. $l\,n \frac{C_1}{C_2}$, équation dans laquelle C_1 est la haute concentration, C_2 la basse concentration, R la constante des gaz parfaits, T la température absolue (fig. 13).

On conçoit que si le transport d'une molécule à travers la membrane est lié à une libération d'énergie il sera facile de le démontrer en agissant sur les processus métaboliques cellulaires. Si le transport est lié aux processus respiratoires, oxydatifs, que nous étudierons bientôt, les cyanures qui inhibent ces derniers doivent empêcher l'accumulation intracellulaire de la substance envisagée. De même l'abaissement de la température qui diminue l'intensité de la respiration, réduit l'activité du transport transmembranaire. En réduisant la concentration d'oxygène pour limiter l'intensité des processus oxydatifs on diminue également le transport actif.

Mais si l'inhibition des phénomènes oxydatifs n'empêche pas la pénétration active de la substance étudiée, c'est que l'énergie est obtenue à partir de phénomènes anaérobies, et dans ce cas l'acide iodacétique par exemple, qui les bloque, supprime le transport actif.

Si métabolismes aérobie et anaérobie sont supprimés, le transport actif n'est plus possible.

Exemples de transports actifs. — *a*) L'ACCUMULATION DU POTASSIUM DANS LA CELLULE est le premier exemple qui vient à l'esprit. Cette accumulation est caractéristique aussi bien des cellules végétales qu'animales et elle est retrouvée chez les microorganismes. L'inhibition des processus métaboliques provoque une sortie du potassium hors de la cellule. C'est le cas de la suppression de l'oxygène de l'environnement d'une cellule aérobie. Celui de l'abaissement thermique près du point de congélation qui oblige les globules rouges humains à abandonner leur potassium. Mais le globule rouge humain à la température du laboratoire peut s'enrichir en potassium même si la tension d'oxygène est réduite, ce qui laisse supposer que les processus anaérobies (appelés de glycolyse chez l'animal) sont capables de libérer suffisamment d'énergie, dans ce cas, pour assurer le transport actif.

L'intégrité de la membrane est nécessaire pour qu'une cellule puisse assurer ce transport actif. Comme le plus souvent quand le potassium rentre dans la cellule le sodium est rejeté, on a pensé que l'extrusion du sodium était le phénomène de transport actif, qualifié de « pompe à sodium ». C'est un fait que l'arrêt des processus métaboliques permet l'accumulation du sodium dans la cellule.

L'hypothèse de la « pompe à sodium » n'est pas encore admise par tous les auteurs et nous en discuterons plus loin.

b) Un deuxième exemple est celui du TRANSPORT ACTIF DANS L'INTESTIN.

Après absorption de sucre chez les mammifères, il existe une différence de concentration élevée entre l'intestin et la circulation porte qui est favorable à la simple diffusion du sucre de la lumière intestinale vers le sang. Or, on constate que si le métabolisme de la cellule intestinale est bloqué par des poisons métaboliques, l'absorption existe bien encore mais à un taux beaucoup plus bas que précédemment. Inversement, l'intestin restant normal, la surcharge sanguine en glucose n'interdit pas l'absorption intestinale du glucose, même si la concentration glucosée est plus faible dans l'intestin. Cependant, le passage du glucose de la lumière intestinale dans le sang est limité par un processus qu'il faut bien admettre métabolique et qui se combine ou s'oppose aux simples phénomènes de diffusion.

c) Un dernier exemple peut être pris AU NIVEAU DES TUBES RÉNAUX. L'étude en est facile chez certains téléostéens marins. Dans ce cas, le néphron prend un composé dans le sang pour l'excréter dans le tubule. Si la concentration est plus forte dans le sang, un simple phénomène de diffusion explique le passage. Si c'est l'inverse, il faut un transport actif. Or, dans l'urine de ces animaux on trouve des substance telles que magnésium, potassium, chlorure et sulfate à des concentrations beaucoup plus élevées que dans le sang. Chez les vertébrés qui possèdent un tube rénal avec un glomérule à l'origine, c'est-

à-dire une pelote de capillaires et une paroi épithéliale pour filtrer l'eau et les corps dissous dans le sang, autres que les protéines, c'est au niveau de la partie sous-jacente du tube urinifère que le transport actif apparaît sous la forme d'un processus de réabsorption de certaines substances et de la sécrétion d'autres produits de déchets. L'inhibition des processus métaboliques des cellules tubulaires interdit ces mécanismes.

d) Il n'est pas jusqu'à la PÉNÉTRATION DU GLUCOSE dans de nombreuses cellules qui ne paraisse la conséquence d'un transport actif du fait que certains métaux comme le cuivre et l'uranium l'interdisent, par suite semble-t-il du blocage par ces métaux lourds de certains enzymes concentrés à la surface de la cellule. Certains faits poussent à admettre des phénomènes identiques pour l'absorption des amino-acides par les microorganismes.

5° *Polarisation de la membrane cellulaire.*

Il est bien démontré expérimentalement qu'une différence de potentiel électrique existe entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Quand la cellule est au repos, c'est le *potentiel de repos* que l'on peut obtenir en insérant une électrode dans la cellule et une autre à sa surface. Ce potentiel est également appelé *potentiel de lésion* car si l'on sectionne un muscle en travers et que l'on place une électrode impolarisable sur la section (sur la lésion) et une autre

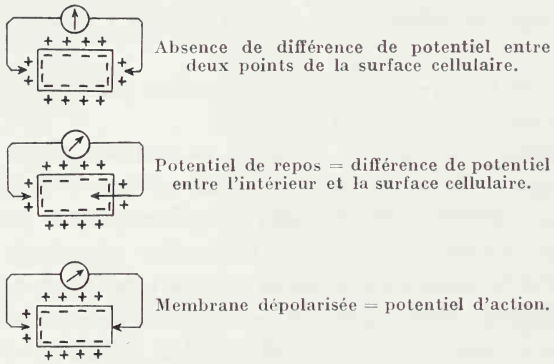


FIG. 14.

sur la surface et qu'on interpose un galvanomètre sur le circuit, l'électrode en contact avec l'intérieur des fibres musculaires sera électronégative et le courant enregistré sera le courant ou mieux le potentiel de repos ou de lésion du muscle. Le même phénomène peut être mis en évidence avec le nerf ou avec toute cellule vivante.

Si la cellule ou l'organe étudié est *excité* on observe une diminution du potentiel de repos. Il y a *dépolarisation* de la membrane qui caractérise le courant ou potentiel *d'action*. Ce courant d'action est suivi de potentiels consécutifs négatifs puis positifs qui sont l'expression de processus métaboliques de réparation (*Fig.* 14).

La membrane est donc, au repos, chargée négativement sur sa face interne

et positivement sur l'externe. La polarisation de la membrane isole dans une certaine mesure la cellule du milieu qui la baigne. Nous envisagerons plus loin les rapports existant entre la polarisation membranaire, les différences de concentrations ioniques de chaque côté de la membrane et les processus métaboliques.

D. — STRUCTURE PHYSIQUE ET CHIMIQUE DU PROTOPLASME

Nous avons déjà vu à maintes reprises que si les lois de la physique atomique et moléculaire s'appliquent aux phénomènes vivants, le maintien de l'organisation particulière de la matière vivante nécessite une énergie prise à la lumière solaire au stade d'organisation des nucléoprotéines, prise à ce que nous nous sommes contentés d'appeler les processus métaboliques, au stade d'organisation de la cellule.

Un premier fait est à considérer, c'est que même au stade de la cellule animale, c'est encore l'énergie solaire qui est utilisée pour le maintien de l'organisation et de la structure. C'est dans les protéines synthétisées par les végétaux, seuls capables d'utiliser, grâce à la fonction chlorophyllienne, l'énergie photonique du soleil, que la cellule animale, hétérotrophe (p. 84) trouve l'énergie exigée par ses processus métaboliques.

Nous allons, dans ce chapitre, envisager schématiquement en quoi consistent ces phénomènes métaboliques cellulaires.

PHÉNOMÈNES MÉTABOLIQUES CELLULAIRES

Hydrolyse. — Les volumineuses molécules protéiques ou polysaccharidiques fournies par l'alimentation ne peuvent passer la membrane cellulaire sans être brisées en molécules plus petites. L'hydrolyse est le mécanisme de cette fragmentation moléculaire par addition d'eau qui permet la transformation des graisses en acides gras, des polypeptides en amino-acides, des poly-saccharides en fructose et glucose, toutes molécules capables de pénétrer dans la cellule.

L'hydrolyse n'est possible que par la mise en jeu d'une forte énergie d'activation à moins qu'un phénomène enzymatique n'intervienne (p. 43). C'est le cas dans les organismes vivants où des hydrolases assurent la fragmentation des protéines (peptidases), des hydrates de carbone (carbohydrases), des lipides (lipases).

La libération d'énergie dans la cellule. — Oxydation des substrats. — Les sources d'énergie dans la cellule sont les fragments obtenus par hydrolyse des grosses molécules alimentaires. La libération d'énergie se

fait par l'intermédiaire des processus d'oxydo-réduction dont nous avons envisagé plus haut le principe physico-chimique (p. 45).

Nous avons dit que les phénomènes d'oxydo-réduction étaient caractérisés par le transfert d'électrons d'un système à un autre moins richement électronisé.

Dans la cellule, le transfert électronique s'accompagne également d'un transfert d'hydrogène. Par exemple, dans l'oxydation de l'acide succinique

Fig. 15.

en acide fumarique, deux électrons et deux ions hydrogène sont déplacés. Le donneur d'ions hydrogène et d'électrons est un réducteur. En donnant ses ions H^+ et ses électrons il s'oxyde. L'accepteur d'ions Hydrogène et d'électrons est un oxydant. Il est réduit au cours du processus (*Fig.* 15).

Quand la cellule est en présence d'oxygène, celui-ci se comporte comme accepteur d'H^+ et d'e^-. Il se réduit. De l'eau se forme. Mais nous avons vu que l'oxygène n'était pas un simple accepteur d'électrons et qu'il intervenait probablement aussi dans les processus métaboliques du fait de ses propriétés paramagnétiques (p. 12).

Libération progressive de l'énergie au cours des processus métaboliques. — Alors que l'hydrolyse ne libère qu'une faible quantité d'énergie, l'oxydation en libère des quantités considérables. Cette énergie ne peut être, dans la cellule, utilisée d'un seul coup, comme dans une combustion ordinaire. Elle sera donc libérée par étapes successives, fragmentée, chaque processus de fragmentation étant catalysé par un enzyme spécifique. L'intérêt de cette façon de procéder est encore accru par le couplage de ces réactions de façon réversible, ce qui diminue les variations d'entropie et les contrôle (p. 81). C'est ce qui a fait dire à Szent-Gyorgyï que la vie avait besoin de la petite monnaie de l'électron.

D'autre part, l'énergie libérée par les processus d'oxydo-réduction est généralement *mise en réserve* dans des composés dits « riches en énergie ». Ce sont les liaisons phosphoriques (Adénosine triphosphate par exemple) dont l'énergie peut être secondairement utilisée pour la synthèse d'autres composés indispensables. Quelle que soit l'origine de l'énergie chimique apportée, quelle que soit la forme sous laquelle elle sera ensuite distribuée, elle sera toujours stockée sous l'unique forme de ces composés phosphorés.

Les voies oxydo-réductrices dans la cellule. — Le schéma général des mécanismes d'oxydo-réduction par lesquels le glucose est décomposé, avec libération progressive d'énergie, en CO_2 et H_2O, est représenté dans le tableau suivant.

Processus impliqué.	*Nécessité d'O_2*	*Réactions.*	*Enzymes impliqués.*	*Énergie libérée.*
Glycolyse	non	Glucose (hexose) + A. T. P. ↓ Hexose-phosphate ↓ 2 Trioses phosphates ↓ 2 acides pyruviques + l'énergie de ~ P ↓	Hexokinase Aldolase Déshydrogénase	~ P + ADP → A.T.P. A.T.P. + C → ADP + CP
Cycle de Krebs ou Tricarboxylique	oui	↓ CO_2 + H_2O + énergie de ~ P.	Déshydrogénases Isomérases Décarboxylase Flavoprotéines Cytochromes Cytochrome-oxydase	~ P + ADP → ATP A.T.P. + C → A. D. P. + CP

ATP = adénosine triphosphate.
ADP = — diphosphate.
CP = créatine phosphate.
C = créatine.

On voit que le glucose est phosphorylé et qu'après une réorganisation de la molécule il est scindé en deux molécules de triose-phosphates. Chacune de celles-ci, en présence de déshydrogénases et d'autres enzymes, est oxydée en acide pyruvique. Cette dégradation du glucose peut, jusque-là, être réalisée en l'absence d'oxygène.

Par contre, à partir de ce moment la dégradation du glucose exige la présence d'O_2. En effet, l'acide pyruvique auquel nous sommes parvenus est d'abord décarboxylé (il perd un CO_2) et le fragment en C_2, radical acétyl, est combiné avec un coenzyme appelé coenzyme A (COA).

L'acétyl-coenzyme A est alors oxydé, mais seulement après combinaison avec un acide en C_4 (ac. oxaloacétique) pour donner un acide en C_6 (ac. citrique) qui est alors successivement décarboxylé et oxydé pour finalement redonner un acide en C_4, du CO_2 et de l'eau, et le cycle continue. Une partie de l'énergie libérée dans cette oxydation du glucose est mise en réserve dans les composés phosphorés riches en énergie (que nous écrirons ~ P.). Cette énergie, grâce à l'action d'enzymes spécifiques peut être facilement transfusée d'un composé à un autre. L'un des principaux est l'A. T. P. ou adénosine triphosphate, qui est composé d'un pentose, de trois acides phosphoriques et d'une base azotée, l'adénine.

Métabolisme intermédiaire et métabolisme oxydatif (*Fig.* 16). — L'intermédiaire est celui qui, parti du glucose, aboutit à l'acide pyruvique. Il n'exige pas la présence d'oxygène. Dans certaines cellules l'acide pyru-

vique peut jouer le rôle d'accepteur d'hydrogène et former du lactate. C'est le cas du muscle qui, se contractant en anaérobiose, accumule de l'acide lactique. Dans la dégradation du glucose en acide pyruvique, une très petite quantité d'énergie a été libérée. Par contre, l'oxydation de l'acide pyruvique

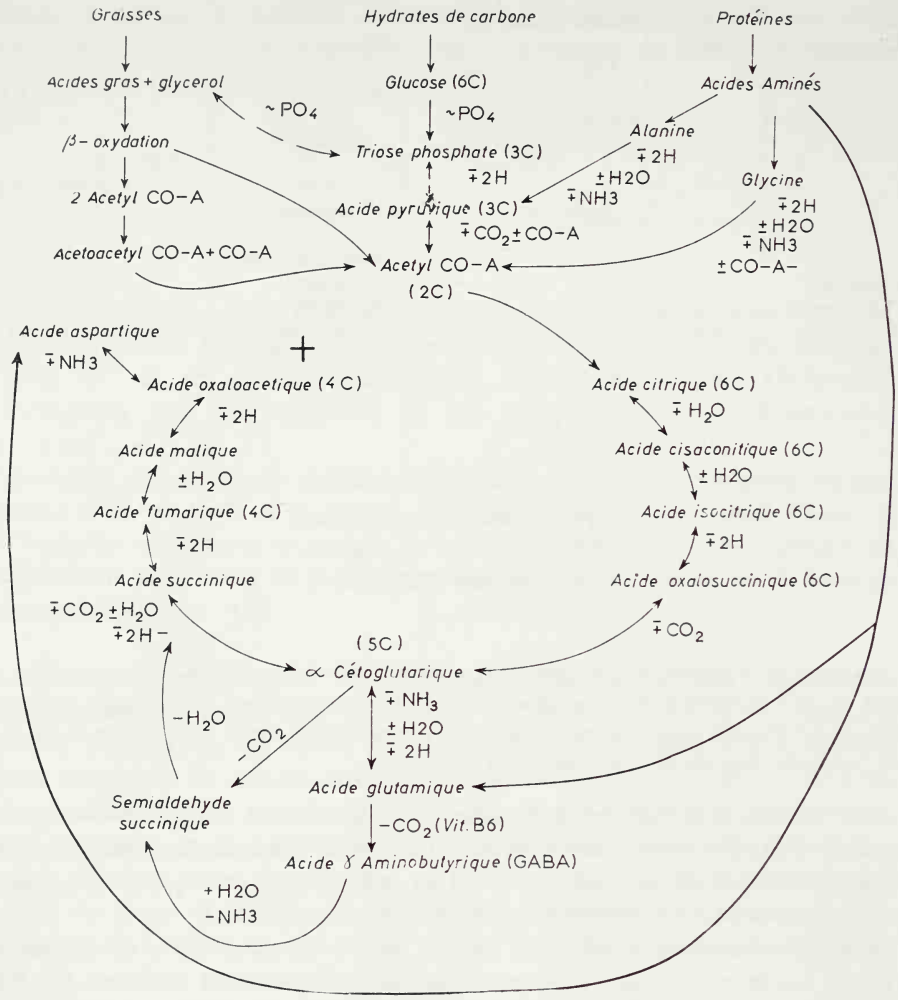


FIG. 16. — *Cycle de Krebs ou Tricarboxylique.*

qui est sans doute la source énergétique principale des cellules aérobies peut en fournir une quantité considérable.

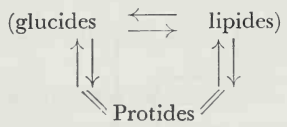
Au cours du cycle tricarboxylique (ou cycle de Krebs, ou de l'acide citrique), l'acide en C_4 qui apparaît à la fin de la séquence de réactions caractérisant l'évolution de ce cycle s'unit au fragment en C^2 pour donner de l'acide citrique. Celui-ci, après déshydrogénation et décarboxylation donnera un acide en C_5 qui est l'acide α cétoglutarique. 40 à 50 000 calories par mole sont libérées à chaque décarboxylation oxydative. La plus grande partie est mise en réserve sous forme de liaisons phosphorées. L'acide α cétoglutarique donnera ainsi naissance à l'acide succinique à 4 carbones, qui finalement

redonnera, après une série de déshydrogénations, l'acide oxaloacétique et le cycle recommencera.

Le cycle de Krebs a une importance considérable car c'est, comme l'a dénommé Polonovski, un « moulin à broyer des molécules » et pas seulement celles venant des glucides. Les protéines aboutissant aux acides aminés sont apportées par l'alimentation en quantités qui peuvent dépasser les besoins de synthèse de l'organisme. Ils sont alors désaminés et leurs résidus entrent dans le cycle tricarboxylique pour contribuer à la formation de liaisons phosphorées riches en énergie. L'acide glutamique, par désamination, donne de l'acide α cétoglutarique. L'acide aspartique de l'acide oxalo-acétique. L'alanine donne de l'acide pyruvique.

De même pour les graisses, qui sous la forme dégradée d'acides gras, sont oxydées (c'est la β-oxydation). Un fragment en C_2 est ainsi formé (fragment acétyl) qui entre, comme nous l'avons vu, dans le cycle de Krebs.

On voit que le cycle tricarboxylique est un moyen efficace de mettre de *l'énergie potentielle en réserve* sous forme de composés phosphorés riches en énergie. Mais il sert également à la *synthèse* de composés plus complexes à partir de fragments (tels que l'acide glutamique à partir de l'ammoniac et de l'acide α cétoglutarique). Les carbohydrates peuvent aboutir à la synthèse de réserves lipidiques. Il permet le *passage* d'une forme énergétique à une autre.



La voie oxydative directe. — Nous devons indiquer qu'à côté de la voie de la glycolyse anaérobie que nous avons décrite, il existe aussi une voie aérobie directe dans laquelle le glucose-6-phosphate est oxydé aérobiquement pour donner d'abord du Ribose-5-phosphate. Cette réaction libère précocement du CO^2, contrairement à ce qui se passe dans la voie glycolytique anaérobie et les réactions intermédiaires sont catalysées par des enzymes dépendant du TPN. Ces réactions conduisent d'une part à la production de pentoses, importants dans le métabolisme des acides nucléiques, et d'autre part à la réduction du TPN en TPN.H.

Finalement, cette voie donne naissance à du fructose (C^6) et de la glycéraldéhyde (C^3) qui peut elle-même se condenser en fructose, lequel peut être converti en glucose, qui peut à nouveau rentrer dans la voie oxydative.

Cette voie ne paraît pas avoir un rôle important dans le métabolisme du muscle ou du foie. Il semble que l'orientation métabolique vers la voie oxydative directe ou la voie anaérobie dépende de la teneur cellulaire en TPN (Brin et Yonemoto). Cette dernière dépendra elle-même de certains facteurs métaboliques. En effet, la glycolyse anaérobie, dans les homogénats de tissus, est favorisée par l'addition de DPN, l'oxydation directe du glucose par celle de TPN.

La signification biologique de cette voie paraît être de fournir des pentoses pour la synthèse des acides nucléiques et des nucléotides. D'autre part, puisque cette voie métabolique a pour résultat une réduction du TPN en

TPN.H, elle assure l'approvisionnement de celui-ci, nécessaire à de multiples processus de bio-synthèse.

L'insuline paraît stimuler ce cycle oxydatif direct, et donc favoriser la production de TPN.H qui agit comme un stimulant de la lipogénèse (voir p. 378).

Quels sont les principaux enzymes mis en jeu? — Les uns ont été isolés et purifiés, les autres pas.

Les Isomerases catalysent l'arrangement interne dans les molécules de composés tels que celui permettant le passage de glucose-1-phosphate au fructose-6-phosphate. Certains enzymes catalysent la *fixation* de radicaux variés tels que les phosphates riches en énergie, les groupes méthyl, acétyl, aminés. Par exemple l'hexokinase catalyse la phosphorylation de glucose.

D'autres catalysent *l'addition* d'un fragment ou son *arrachement* d'une molécule. Par exemple, l'addition du CO_2 donnant naissance soit à un nouveau groupe carboxyl ou son arrachement. C'est ainsi que l'acide pyruvique peut être carboxylé pour donner de l'acide oxalo-acétique ou décarboxylé pour former un fragment en C_2 et du CO_2.

Les oxydases et les déshydrogénases réalisent le transfert de l'ion hydrogène ou d'électrons. La cytochrome oxydase, transfère des électrons, alors que le coenzyme I (DPN) transfère des ions hydrogène et des électrons.

Un grand nombre d'enzymes spécifiques permettant les réactions d'oxydo-réduction dans la cellule sont constitués par deux parties complémentaires dans leur molécule. L'une est responsable de l'activité catalytique, l'autre est le support de la première. La première est un composé dialysable, de nature cristalloïde, de poids moléculaire relativement faible : c'est le groupement prosthétique. La seconde, de nature protéique, non dialysable, est connue sous le nom d'apoenzyme (voir p. 44).

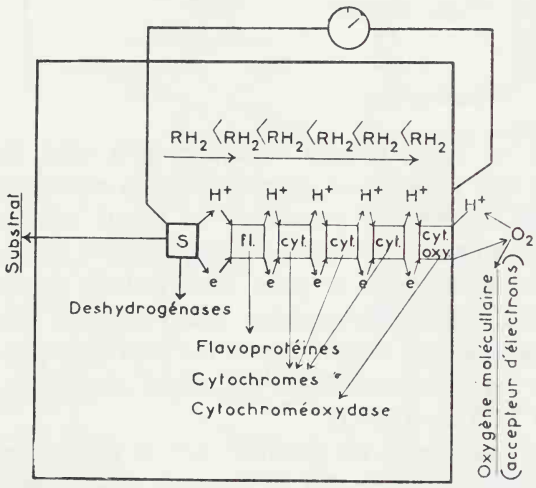


FIG. 17.

Transfert de l'hydrogène et des électrons sur la chaîne biocatalytique (Fig. 17). — Sur la chaîne oxydoréductrice la plus courante dans la cellule, l'hydrogène est d'abord arraché à un substrat et transmis de proche en proche grâce à une série d'enzymes jusqu'à ce qu'il soit oxydé pour former de l'eau avec libération d'énergie. Ce sont les déshydrogénases qui sont les premières à être mises en jeu, puis les flavoprotéines et à partir de celles-ci, l'hydrogène est libéré dans le cytoplasme en tant qu'ion H^+ et les électrons sont acceptés par les cytochromes qui les donnent à l'oxygène activé, par la cytochrome oxydase. Cet oxygène, excité, s'unit à l'ion H^+ pour donner de l'eau.

Les cytochromes sont des pigments présents dans les cellules aérobies. Leur structure ressemble à celle de l'hème, en ce sens qu'ils possèdent quatre noyaux pyrroles entourant un atome de fer. Le noyau tétrapyrrole caractérise les porphyrines. Avec un ion métallique ce

sont des métalloporphyrines. La chlorophylle en est une dans laquelle le métal est le Mg^{++}. Dans les cytochromes, le Fe peut exister en tant que Fe^{+++} qui peut être réduit en Fe^{++}.

Parfois, les déshydrogénases en aérobiose cèdent directement l'hydrogène arraché aux substrats à l'oxygène atmosphérique. Alors il se forme du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et non de l'eau. Un exemple de ce type de réaction est donné par les amino-oxydases. Mais H_2O_2 est un poison cellulaire. Un enzyme du type catalase transforme H_2O_2 en $H_2O + O$. La catalase contient, elle aussi, un fer dans un noyau porphyrine.

L'inhibition des enzymes peut être obtenue par certains poisons. Certains d'entre eux s'unissent au métal. Par exemple, les cyanures forment un complexe indissociable avec le cuivre de certaines oxydases végétales ainsi qu'avec le fer des cytochromes, les empêchant de transporter des électrons. Le fer en effet reste à l'état oxydé.

Enzymes et structures cellulaires. — De nombreux enzymes du cycle de Krebs ont été reconnus dans les mitochondries, en particulier toutes les porphyrines ferriques. Au microscope électronique les mitochondries montrent une structure complexe sur laquelle les enzymes doivent se fixer. L'accumulation et les transferts d'énergie, liés aux composés phosphatés riches en énergie, sont localisés sur les mitochondries. Elles sont toujours situées, dans la cellule, dans les régions de grande activité métabolique.

Certains enzymes paraissent liés aux microsomes et aux noyaux, mais ils paraissent peu nombreux et leur rôle n'est pas bien élucidé.

Signification du métabolisme anaérobie. — Toutes les cellules sont capables de vivre momentanément en anaérobiose. Certains protozoaires et invertébrés pendant longtemps. Mais les vertébrés ne supportent pas l'anaérobiose et même, si de nombreux tissus sont encore capables chez eux de supporter l'anaérobiose temporairement, le tissu nerveux est rapidement et définitivement lésé par le manque d'oxygène.

Certaines bactéries peuvent vivre en l'absence complète d'oxygène : ce sont les anaérobies strictes. D'autres sont anaérobies facultatives.

D'un point de vue théorique, puisque tous les organismes jusqu'aux plus évolués présentent une partie de leur métabolisme sous une forme anaérobie, il est probable que celle-ci est un vestige d'une forme primitive de la vie. Suivant la théorie d'Oparin, l'oxygène était absent à l'origine de la vie sur la terre et n'est apparu qu'avec la photosynthèse. Les processus oxydatifs ont donc dû apparaître tardivement et furent adjoints comme un perfectionnement aux processus anaérobies. Ils sont d'ailleurs beaucoup plus économiques et libèrent beaucoup plus d'énergie pour une même consommation de substrats.

Processus métaboliques et température : Q_{10}. — Les processus vivants augmentent leur intensité et leur vitesse de réaction avec la température jusqu'à un maximum, puis décroissent jusqu'à présenter des lésions irréversibles entraînant la mort. Pour pouvoir mieux comparer les effets de la température sur les processus biologiques on compare la vitesse de réaction à une température donnée avec celle existant à une température de 10° C

plus basse. Le rapport obtenu est appelé « coefficient thermique » et il est désigné par Q_{10}. Or, pour les processus cellulaires on a relevé quatre différents types de coefficients thermiques qui correspondent à des mécanismes d'action distincts.

On rencontre des $Q_{10} = 2$, des Q_{10} considérablement plus élevés que 2, d'autres considérablement plus bas, des Q_{10} enfin aux environs de 1. Cependant dans l'ensemble, la majorité des réactions, diastasiques en particulier, ont un $Q_{10} =$ à 2, c'est-à-dire que pour chaque élévation de 10° C de la température la vitesse de réaction double. C'est la loi de Vant' Hoff.

On pourrait penser que ces faits sont explicables par la simple augmentation d'énergie cinétique du système due à l'agitation thermique. Mais pour une élévation de 10° C l'énergie cinétique des molécules ne s'accroît que dans des proportions très faibles, le dixième de la température absolue $\left(\frac{T}{10}\right)$. C'est pourquoi Arrhenius a fait appel à l'hypothèse de l'énergie d'activation (voir p. 26) que seul l'état « excité » de certaines molécules permet d'expliquer.

Conséquences du couplage entre oxydation et phosphorylation. — Le résultat de la perte ou du transfert des électrons au cours de l'oxydation d'un substrat est une libération d'énergie. Cette énergie peut être soit stockée, soit libérée en chaleur.

La mise en réserve sous forme de liaisons phosphatées riches en énergie est limitée à une liaison pour chaque étape du transfert des électrons. Un maximum de 7 600 à 7 800 petites calories peut être mis en réserve, pour une molécule de substrat oxydée, dans une seule étape du transfert électronique. Or, le transfert direct d'une paire d'électrons d'un substrat sur l'oxygène libère beaucoup plus d'énergie d'un seul coup. Il est donc utile que ce transfert se fasse par une série d'étapes progressives plutôt qu'en une fois. En effet, chaque étape permet la formation d'une liaison phosphatée riche en énergie, dans un processus qui couple l'oxydation et la phosphorylation.

Cependant, dans certains cas l'oxydation d'un substrat sans formation de liaisons phosphorées riches en énergie peut apparaître, le transfert électronique libérant alors une quantité importante de chaleur. C'est qu'en effet les phosphorylations ne sont pas indispensables aux oxydations. Cette dissociation est appelée « découplage ». Elle peut être provoquée par des agents pharmacologiques les plus variés, tels que les barbituriques, le dinitrophénol, l'adrénochrome, la thyroxine, les antagonistes de la vitamine K. Le calcium lui-même est un agent découplant; cela sans doute en s'opposant au Mg^{++} essentiel aux phosphorylations oxydatives.

Importance du couplage ou du découplage entre phosphorylations et oxydations. — Nous avons vu que l'arrachement des électrons du substrat et leur transport jusqu'à l'oxygène au cours des phénomènes oxydatifs libérait de l'énergie. Cette énergie peut être temporairement mise en réserve dans les liaisons phosphorées riches en énergie sous forme d'énergie chimique, ou bien être immédiatement libérée sous forme de chaleur. Finalement d'ailleurs, toute l'énergie organique sera libérée sous

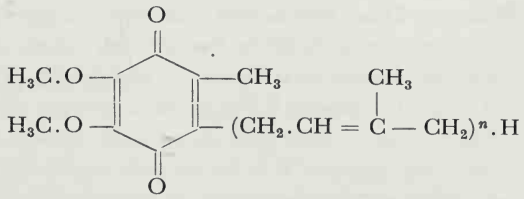
forme de chaleur. Mais la mise en réserve sous forme de liaisons phosphorées est limitée à *une* liaison pour *une* étape dans le transport électronique. Puisque le transfert d'une *paire* d'électrons du substrat à l'oxygène peut libérer une énergie beaucoup plus considérable, il est avantageux que le transport des électrons vers l'oxygène se fasse en étapes multiples et successives. Chaque étape permettra la formation d'une liaison phosphorée grâce à un processus qui couple phosphorylations et oxydations, de telle façon qu'une très grande quantité de l'énergie libérée du substrat sera mise en réserve et très peu perdue en chaleur.

Les points au niveau desquels se fait le couplage entre phosphorylation et oxydation, dans la chaîne respiratoire, sont probablement ceux qui suivent.

$$\text{Substrat} \longrightarrow \text{DPN} \xrightarrow[\text{A.T.P.}]{\uparrow} \text{Flavoprotéines} \longrightarrow \text{Cyt. } b \xrightarrow[\text{A.T.P.}]{\uparrow} \text{Cyt. } c \longrightarrow \text{Cyt. } a \xrightarrow[\text{A.T.P.}]{\uparrow} \text{Cyt. } a_3 \longrightarrow O^2.$$

L'oxydation directe de TPN.H ne fournit pas de liaisons phosphorées riches en énergie comme c'est le cas pour l'oxydation du DPN.H. Cependant, le TPN.H peut contribuer à la formation de tels composés, indirectement, par l'intermédiaire d'enzymes : les *transhydrogénases* qui catalysent le transfert de l'hydrogène du TPN.H au DPN, donc en oxydant le TPN et réduisant le DPN qui est alors réoxydé dans la chaîne respiratoire. Certaines hormones stéroïdes (œstradiol et testostérone) pourront jouer un rôle de coenzymes dans ce transfert.

Le mécanisme mis en jeu dans ce couplage entre oxydation et phosphorylation n'est pas encore bien connu. Il est certain que son siège est la mitochondrie. Or, les quantités de *lipides* sont très importantes dans les mitochondries. Ce sont des lipoprotéines qui paraissent situées entre certaines sections de la chaîne respiratoire du transfert électronique, de telle sorte qu'un élément de cette chaîne ne réagit avec le suivant que par l'intermédiaire du segment lipoprotéique. Dans ces lipoprotéines on a mis en évidence, récemment, un coenzyme qui du fait de sa structure quinone a été appelé Coenzyme Q. Il pourrait dériver de la vitamine K. C'est un 2,3-diméthoxy-5-méthylbenzoquinone avec une chaîne polyisoprénique C^6.

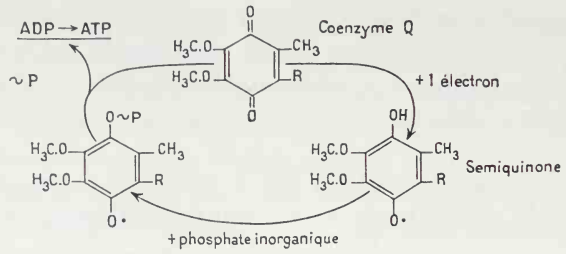


Coenzyme Q.

Green et coll. ont suggéré que ce coenzyme participe non seulement au transfert électronique, mais aussi à la phosphorylation associée au transfert.

Le mécanisme suggéré par ces auteurs est décrit dans le schéma ci-dessous. Le coenzyme Q accepte un électron d'un substrat et se trouve ainsi réduit en semi-quinone, qui réagit alors avec un phosphate inorganique pour donner

un semiquinone phosphate. Le passage de ce phosphate à l'ADP pour former de l'ATP permet l'oxydation en quinone, qui peut à nouveau participer au cycle de la phosphorylation oxydative .



Or, nous avons vu que la phosphorylation n'était pas essentielle à l'oxydation et que de nombreux agents pharmacologiques et biologiques favorisaient ou provoquaient le découplage. Il est probable que dans les années à venir, à mesure que nos connaissances s'approfondiront concernant ce mécanisme essentiel du couplage et du découplage, de nombreux faits obscurs tant en pharmacologie qu'en endocrinologie et physiologie générale s'éclaireront.

Dès maintenant il nous semble par exemple que l'A. T. P. étant nécessaire aux phosphorylations, celles-ci d'autre part étant indispensables à l'utilisation du glucose dans les cycles oxydatifs, et ces derniers enfin exigeant d'être couplés aux phosphorylations pour la reconstruction de l'A. T. P., il existe là une série de rétroactions négatives, de réactions en chaînes dominant les processus aérobiotiques et permettant de comprendre l'économie en substrats qui accompagne leur fonctionnement.

Il n'est pas impossible que ce soit dans des modalités différentes d'accomplissement de ces processus que résident les différences profondes qui distinguent le comportement des différentes espèces animales (Homéothermes, poïkylothermes, hibernants). (H. Laborit.)

APPENDICE

L'aspect cybernétique. — Deux aspects sont intéressants à noter :

1° Le premier nous montre le cycle de Krebs fonctionnant comme un régulateur à rétroaction positive, c'est-à-dire fonctionnant en tendance. Le schéma (fig. 18) nous montre en effet que l'acide pyruvique en donnant naissance à l'acide oxalo-acétique et grâce à l'acétyl coenzyme A qui apporte le fragment en C_2 dont nous avons parlé, initie le cycle tricarboxylique en donnant naissance à de l'acide citrique. A la fin du cycle auront été dégagés CO_2 et H_2O en plusieurs réactions successives de décarboxylation et de déshydrogénation. Il est évident, puisque l'aboutissant de ce cycle, lorsque la bouche est fermée, est la formation d'acide oxalo acétique en C_4 qui permet d'initier le cycle suivant, que ce cycle s'active lui-même puisque plus il tourne plus d'acide oxaloacétique est formé : c'est la description d'un système en tendance.

La régulation de ce cycle nécessite donc l'existence d'un servo-mécanisme pour en régler la vitesse. C'est le fragment en C_2 qui constitue la commande extérieure au système et qui vient des lipides ou de l'acide pyruvique par une voie détournée. On comprend ainsi l'impor-

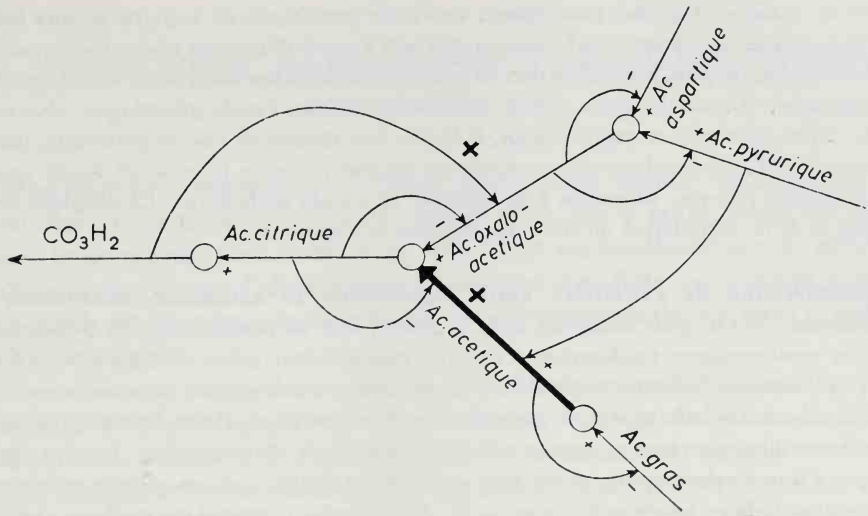


FIG. 18.

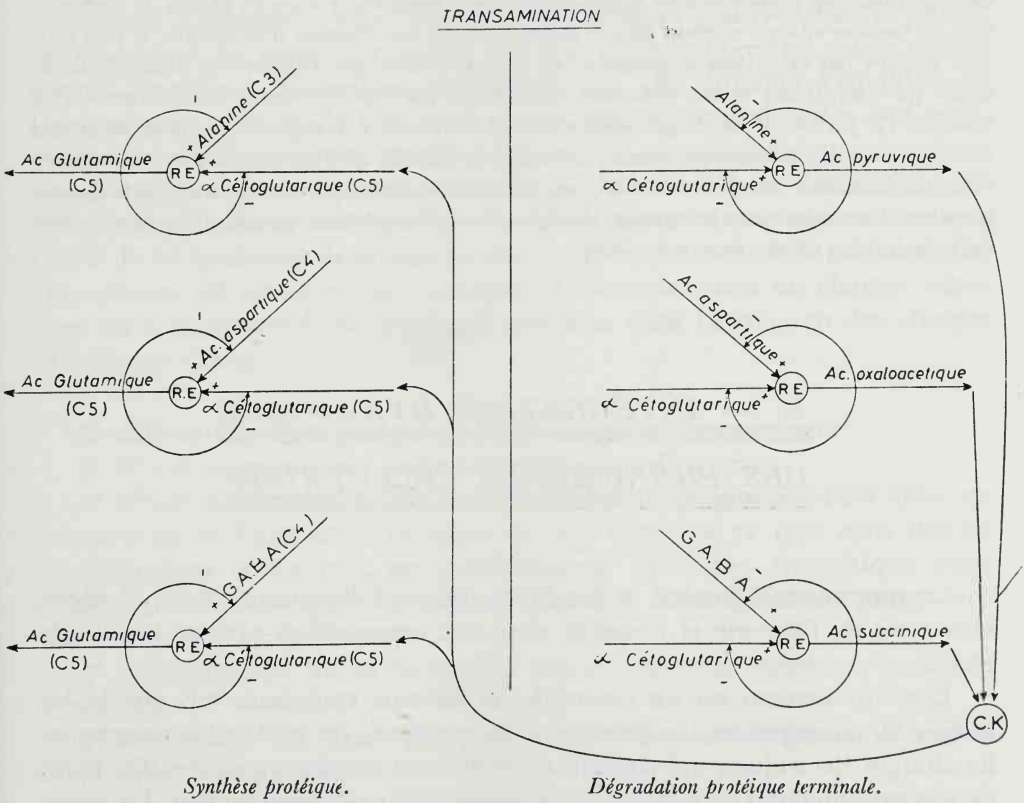


FIG. 19.

R. E. : Réactions enzymatiques = Transaminations; *C. K.* : Cycle de Krebs.

tance des glucides et des graisses, voire de l'alanine, dans le contrôle de l'intensité des processus oxydatifs.

2° Le second, résumé dans le schéma (fig. 19), permet de mieux comprendre le rôle du cycle de Krebs dans l'anabolisme protidique. On voit en effet qu'à partir d'un corps à trois

atomes de carbone (l'alanine peut donner de l'acide pyruvique) ou à quatre atomes (acide aspartique) ou même comme nous le verrons plus tard à partir d'un corps tel que l'acide gamma aminobutyrique, on peut, grâce dans tous les cas à un intermédiaire du cycle de Krebs, l'acide α cétoglutarique, obtenir un corps à cinq atomes de carbone, l'acide glutamique, plus complexifié. Mais pour cela et parallèlement, l'alanine doit donner de l'acide pyruvique, l'acide aspartique de l'acide oxalo-acétique, alimenter en quelque sorte le cycle de Krebs auquel sera demandée l'énergie nécessaire à la synthèse de l'acide glutamique. Le couplage de la synthèse et de la dégradation qu'elle exige est ainsi très apparent.

Interprétation de l'équilibre entre anaérobiose et aérobiose, anabolisme et catabolisme. — On peut admettre, avec Wurmser, que *les processus oxydatifs* respiratoires, réactions exothermiques productrices d'énergie, généralement mises en réserve sous forme d'A. T. P., servent à *maintenir les potentiels d'oxydoréduction intracellulaires à un certain niveau.*

Nous avons vu en effet que la vie aboutit à une libération d'ions H^+ et d'électrons. Ceux-ci, en l'absence d'oxygène leur accepteur naturel, s'accumulent dans la cellule. Le rh_2 s'abaisse alors jusqu'à une valeur incompatible avec les échanges électro-ioniques entre la cellule et le milieu extracellulaire, incompatible avec la vie. Au contraire, l'essentiel des synthèses s'effectue grâce à des réductions. Toutes les réactions de synthèse sont endothermiques. On comprend ainsi pourquoi les premières sont indispensables aux secondes. Toutes les phases de construction de matière vivante mettent en jeu simultanément une réaction d'oxydation, le plus souvent réalisée par une déshydrogénation, ou éventuellement par l'absorption d'énergie lumineuse (photosynthèse) et une réduction, caractérisée par l'enrichissement en hydrogène d'un système. Ce jeu couplé est un processus « d'oxydoréduction ». L'organisme animal, incapable d'utiliser l'énergie photonique solaire, emmagasine celle-ci, qu'il ravit au règne végétal, sous forme de composés phosphorylés dits pour cette raison, riches en énergie. Ainsi, la déshydrogénation d'un substrat et le transfert de H_2 sur un autre substrat, constitue l'oxydoréduction du type le plus simple (système redox).

E. — INTÉGRATION DYNAMIQUE DES PHÉNOMÈNES CELLULAIRES

Le protoplasme possède la faculté de réagir à l'environnement. Il libère sans arrêt de l'énergie et conserve ainsi son organisation avec sa faculté de réagir.

L'environnement est un ensemble de facteurs complexes tels que la lumière, la température, la pesanteur, la pression, les molécules chimiques, les charges électriques, qui agissent constamment sur un organisme. Du point de vue expérimental on essaiera de ne faire varier qu'un seul facteur. La variation dans la quantité ou la qualité d'un facteur de l'environnement est appelé *stimulus*. Il provoque dans l'organisme une *réponse* caractérisée par des transformations protoplasmiques qui sont fort semblables pour tout élément vivant, mais qui dépendent du degré de complexité de l'organisme étudié et de la structure particulière de l'élément excité. Dans les organismes complexes l'excitabilité a surtout été étudiée sur le nerf et le muscle.

I. — MODIFICATIONS PHYSICO-CHIMIQUES CELLULAIRES ENTRAINÉES PAR L'EXCITATION

Mouvements ioniques. — Nous avons déjà signalé qu'au cours de l'excitation, le potassium quitte la cellule et le Na y entre. Mais au repos même, le potassium tend à sortir et cette fuite est accélérée par le manque d'oxygène, de glucose, l'abaissement thermique. Ces faits ont conduit à envisager le rôle des processus métaboliques dans le maintien du K^+ dans la cellule du Na^+ au-dehors.

Il semble que 10 % du potassium intracellulaire sont mobilisables dans les conditions physiologiques (Rothenberg). Le calcium, lui, dans la cellule paraît lié aux protéines. Si l'on augmente sa concentration extérieure, l'excitabilité décroît, si on la diminue elle augmente et peut aboutir sur les nerfs à une activité spontanée.

Quant aux anions, le Cl^- entrerait pour certains dans la cellule pendant l'excitation (Grundfest). Mais l'équilibre des charges positives dans la cellule est fourni par de nombreux anions tels que le phosphore, les acides glutamique, aspartique, fumarique, succinique, etc... En étudiant l'équilibre de Donnan nous avons vu le rôle joué par les anions non diffusibles que constituent les protéines. Enfin, pendant l'excitation on comprend que les phosphates inorganiques augmentent proportionnellement à la diminution des esters phosphoriques, tels que l'A. T. P. Or, nous savons maintenant que l'A. T. P. est le résultat de la mise en réserve d'énergie potentielle par la cellule, l'aboutissant de ses processus oxydatifs, et l'accroissement en charges négatives dû à sa synthèse sera envisagé plus loin dans l'attraction des charges cationiques (Ling).

Modifications énergétiques. — L'excitation s'accompagne :

1° D'une augmentation de la consommation d'oxygène.

2° D'une augmentation de la consommation de glucose aussi bien en présence qu'en l'absence d'oxygène, ce qui confirme ce que nous disions précédemment concernant les possibilités de libération énergétique aussi bien en anaérobiose qu'en aérobiose, bien que la première ne puisse être que temporaire.

3° Augmentation de la formation d'acide lactique même en présence d'oxygène.

4° Disparition des esters phosphoriques, riches en énergie et libération de phosphore inorganique.

Mais si ces phénomènes sont assez généraux, les variations de structure cellulaire influencent considérablement leur intensité.

Une interprétation de ces faits a été proposée par Abood, Gérard et Ochs. L'excitation pour eux produit un découplage des phosphorylations et des oxydations. Normalement, grâce à l'oxydation des hydrates de carbone nous avons vu que les réserves en esters phosphoriques à haute énergie étaient sans cesse reconstituées. Sous l'effet d'une excitation les processus oxydatifs

sont augmentés mais comme les phosphorylations sont diminuées ou inhibées la recharge en esters phosphoriques est rendue impossible.

La microcalorimétrie (Hill) montre des variations de la production calorique qui augmente au début pour diminuer ensuite et augmenter à nouveau légèrement, tardivement.

Le stimulus libérerait donc de l'énergie, et un apport nouveau d'énergie serait nécessaire pour restaurer l'état de repos. Aussitôt après l'excitation, les phosphorylations recommenceraient activement pour reconstituer les réserves. Nous verrons les liens entre ces phénomènes métaboliques et les variations de polarisation membranaire.

Modifications des lipides. — Ceux-ci sont liés dans la cellule à des protéines. On sait peu de chose au sujet de leur rôle dans les processus d'excitation. Cependant, certains auteurs leur attribuent un rôle dans le transport de cations entre le milieu extérieur et la cellule. Vogt les considère plus comme des transporteurs de Na^+ que comme des fixateurs de K^+.

Modifications des protéines. — Il y a longtemps que l'on avait remarqué une dégradation accrue des protéines dans les cellules nerveuses excitées (Soula). Plus récemment, de nombreux travaux ont mis en évidence une exagération du catabolisme protéique au cours de l'excitation. Mais surtout, on a pu mettre en évidence des modifications de structure. De plus, l'un des phénomènes les plus constants de l'excitation est l'augmentation du taux de l'ammoniaque qui dépend évidemment des substrats utilisables par la cellule. Sa source la plus probable est la désamination des protéines (Weil-Malherbe et Green). Elle serait normalement fixée sur l'acide glutamique pour donner naissance à la glutamine, tant que le cycle oxydatif serait capable de fournir de l'acide glutamique à partir de l'acide α cétoglutarique.

II. — MÉCANISME DE L'EXCITATION

Théorie de la perméabilité sélective de la membrane. — Nous avons vu, en étudiant la membrane, qu'elle est polarisée. C'est Bernstein en 1902, qui a émis l'hypothèse que cette polarisation était due à la différence de concentration ionique à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule. A cette époque, après avoir pensé que la membrane était imperméable aux cations, on admit que le K^+ pouvait la traverser mais qu'elle restait imperméable à Na^+ et Cl^-. On utilisera donc une formule simplifiée de l'équation de Nernst (p. 30).

$$E_r = \frac{RT}{F} \log_e \frac{[Ki]}{[Ke]}$$

dans laquelle E_r est le potentiel de repos, R la constante des gaz parfaits, T la température absolue, F la constante de Faraday, [Ki] et [Ke] les concentrations en potassium à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule.

L'application de cette formule a donné pour E_r des valeurs très proches

de celles obtenues expérimentalement. Jusque-là, aucun aperçu dynamique des variations de concentration, mais enregistrement d'un phénomène statique.

Or, depuis, on sait que la membrane est perméable à d'autres cations Na^+, Mg^{++}, Ca^{++}, à des anions, chlorures, phosphates, lactates.

Nous avons dit comment l'hydratation des ions facilite plus ou moins leur pénétration. *Mais comme le Na^+ est en très faible quantité dans la cellule* alors que la membrane est tout de même perméable à cet ion, on en déduisit que dans la cellule existait « une pompe à sodium » qui rejetait sans cesse le sodium à l'extérieur à mesure qu'il entre. Présentée de cette manière, l'hypothèse de la pompe à sodium peut paraître un escamotage un peu simpliste du problème, même complétée par une pompe à potassium réintégrant ce dernier à mesure qu'il s'échappe, car, même dans une cellule au repos, le K^+ tend lentement à fuir dans le milieu extérieur.

Hodgkin et Huxley ont repris cette théorie et l'ont précisée. Classiquement, le potentiel d'action, la dépolarisation de la membrane, étaient liés aux seules variations des rapports de concentrations potassiques $\frac{[Ki]}{[Ke]}$. Ils ont montré que non seulement ce potentiel s'annule mais qu'il s'inverse (overshoot). Pour ces auteurs, le dépassement au-delà du zéro est dû à la pénétration première du Na^+. La sortie du K^+ ne serait que secondaire. L'entrée du Na^+ serait contemporaine de la partie ascendante du potentiel d'action, la sortie du K^+ de sa partie descendante. Le sodium semble en effet indispensable à l'excitabilité cellulaire, nerveuse en particulier. Des effluogrammes obtenus avec des ions marqués ont enregistré la réalité de cette conception pour la fibre cardiaque. Des dérivés ammonium quaternaires pourraient remplacer le Na^+ (Lorente de No). Reste encore à expliquer la reconstitution du potentiel de repos qui se fait en sens inverse par une extrusion première du Na^+ et une réintégration seconde du K^+. Ce qui revient à décrire le fonctionnement de la « pompe à sodium ». Mais auparavant nous devons d'abord envisager les autres théories émises pour interpréter le mécanisme de l'excitation.

Avant de le faire, il semble important de présenter certaines critiques plus ou moins justifiées faites à la théorie membranaire :

1° Cette théorie fait appel à la notion de membrane, combattue par certains physiologistes. Mais cette notion, notons-le, n'est pas indispensable à la théorie, bien qu'elle ait été à son origine. Le simple fait de la différence d'organisation entre milieu intra- et extracellulaire et de l'intensité des processus métaboliques suffit à expliquer la différence de potentiel électrochimique entre la cellule et le milieu où elle baigne.

2° Cette théorie se base sur des constatations indiscutables concernant les concentrations ioniques et les échanges de part et d'autre de la « surface physico-chimique » de contact entre la cellule et le milieu extracellulaire. Il est indiscutable qu'elle a permis une approche extrêmement fructueuse des phénomènes d'excitation. Il est également probable qu'elle n'en constitue qu'un aspect. Elle est sans doute incomplète.

3° Ce que nous avons écrit dans le chapitre consacré aux principes de physique médicale, nous laisse penser que les ions ne sont pas la seule source de potentiel électrique et que les électrons en sont une tout aussi importante. Or, nous savons que tout le métabolisme cellulaire tourne autour d'un déplacement de protons (ions H^+) et d'électrons sur les chaînes biocatalytiques intracellulaires.

4° Plutôt que d'abandonner purement et simplement la théorie de la perméabilité sélective de la membrane cellulaire, il paraît donc prudent d'essayer d'en conserver les éléments indiscutables, en tentant de les interpréter à la lumière d'autres faits tout aussi sûrs, que cette théorie n'a pas encore appelés à son aide.

Théorie colloïdale. — Surtout défendue par Heilbrunn, qui insiste sur ce fait que la densité et la viscosité de la surface cellulaire sont plus grandes que celles du protoplasme sous-jacent et qui attribue ce fait à la présence de Ca^{++} lié aux protéines à la surface cellulaire. Pour lui, l'excitation serait accompagnée d'un déplacement du Ca^{++} vers l'intérieur du protoplasme, ce qui provoque une sorte de coagulation de ce dernier. Ainsi, le potentiel d'action serait dû à la migration du Ca^{++} qui rendrait la surface cellulaire moins positive. Cette théorie, qui n'explique rien du point de vue énergétique et métabolique, est intéressante par l'importance qu'elle fait jouer à l'ion Ca^{++} que l'on considère comme imperméabilisant membranaire et lié étroitement à d'autres équilibres cationiques.

Théories protéiniques. — Dégradation et resynthèse des protéines accompagnent, nous l'avons dit, les phénomènes d'excitation cellulaire. Mais ce sont surtout les modifications de structure des protéines qui nous retiendront.

Il a été démontré que les chaînes peptidiques s'enroulent en formant des hélices qui laissent libres des groupements latéraux (COOH, NH_2, OH, SH). Ces groupes forment avec d'autres groupes proches des liaisons qui se font le plus souvent par l'hydrogène. De plus, les forces de Van der Waals (voir p. 23) contribuent également à faire de l'édifice protidique une structure rigide. Dans cette structure, certains groupements sont masqués et demeurent inaccessibles aux réactions enzymatiques. Certaines actions extérieures sont capables de perturber cet arrangement. Telles sont les actions des acides et des bases forts, de la chaleur. La protéine se « dénature ». Or, il semble bien que l'excitation cellulaire produit une « dénaturation » des protéines cytoplasmiques, mais une dénaturation *réversible*. Des groupes chimiques jusque-là masqués vont se libérer et pourront rentrer en réaction avec d'autres ou avec des enzymes.

Comment ces faits peuvent-ils être réunis avec les notions précédemment exposées concernant les échanges cationiques? Ling en 1955 a émis l'hypothèse que les cations K^+ s'accumuleraient dans la cellule attirés par les charges anioniques des protéines ou des composés phosphatés riches en énergie. Et nous retrouverons alors la notion exprimée précédemment (voir p. 15) de la mobilité plus grande du K^+ par rapport au Na^+ plus hydraté. Mais la dénaturation réversible des protéines, consécutive à l'excitation, détruirait la sélectivité des charges anioniques fixes intracellulaires pour l'ion K^+.

D'autre part, il est également probable que les ions H^+ peuvent entrer en compétition avec les cations monovalents sur les groupements protéiques. Suivant Haurowitz, puisque, quand une protéine se dénature certaines liaisons hydrogène sont rompues, elles peuvent *contracter de nouvelles liaisons avec l'eau*. Ce déplacement d'eau serait suffisant pour *déshydrater* les ions K^+ et Na^+.

Mais on sait que l'ion Na^+, déshydraté, est de dimension moindre que l'ion K^+ déshydraté; il peut donc se déplacer plus rapidement et s'approcher plus près des centres protoniques.

III. — ESSAI DE SYNTHÈSE ET PROCESSUS DE RESTAURATION

De toute façon, si l'on veut bien s'en tenir à la réunion des faits acquis sans essayer de pénétrer momentanément dans leur mécanisme, on peut dire que l'*échange* indiscutable entre les cations Na^+ et K^+ accompagnant l'excitation est suivi de remaniements protoplasmiques complexes et d'une *exaltation métabolique*. On sait que cet accroissement métabolique aboutit à une libération accrue de CO^2 et d'H^2O et en particulier à une augmentation des déshydrogénations. Il aboutit en fait à une *libération cellulaire accrue d'ions* H^+ et d'électrons. On peut constater que cet accroissement métabolique est *indispensable* au retour du K^+ dans la cellule et à l'excrétion du Na^+. Si la critique de la « pompe à sodium » est aisée, il n'en reste pas moins qu'il s'agit tout au plus d'une querelle de mots en vue de l'interprétation d'un phénomène que personne ne nie, à savoir l'étroite dépendance qui lie le mouvement restitutif des cations avec les processus métaboliques. *Pour l'observateur, tout se passe comme si la cellule échangeait les ions* H^+ *issus de son métabolisme avec les* K^+ *que l'excitation lui a fait perdre.*

Quant à la source et à la nature de l'énergie de restauration, ayant insisté sur ce fait que tous les processus métaboliques oxydatifs aboutissaient à la mise en réserve d'esters phosphoriques riches en énergie, il est probable sinon évident, que ce sont ces derniers, accumulés par les processus métaboliques, qui en constituent le réservoir.

La restauration immédiate dépend donc des réactions métaboliques antérieures qui maintiennent les réserves énergétiques de la cellule, réactions lentes et continues, qui s'accélèrent brusquement quand surgit l'excitation. Comme l'ont montré Grosh et Quastel, la cellule au repos présente des processus respiratoires oxydatifs diminués, peu sensibles à l'augmentation de la concentration potassique extracellulaire et peu sensibles aux narcotiques. C'est l'inverse lors de l'excitation où les processus oxydatifs augmentent brusquement assurant la recharge rapide des réservoirs énergétiques en déplétion.

C'est en définitive, pour la cellule, le repos qui constitue la dépense énergétique maxima, car c'est la reconstitution du potentiel de repos qui demande le plus de travail métabolique. Quant à ce dernier, on voit qu'il se résume en définitive à l'ionisation dans la cellule des molécules d'hydrogène apportées par les substrats.

IV. — L'EXCITABILITÉ EN GÉNÉRAL

Les conditions. — Nous savons maintenant que pour qu'un élément vivant soit excitable il est nécessaire qu'il soit placé dans un milieu dont les caractéristiques physico-chimiques sont telles que les processus métaboliques

puissent constamment s'opposer au nivellement thermodynamique entre cet environnement et le milieu intracellulaire.

Ce milieu doit ainsi être isotonique avec le milieu intérieur où baigne normalement l'élément cellulaire considéré. Mais cette isotonie ne peut être obtenue à l'aide d'un cristalloïde quelconque. D'où la nécessité, dans un liquide de perfusion, de la présence de Na, K, Ca, Mg en quantité et proportion déterminées.

Il en est de même de la concentration en *ions* H^+. Le pH doit être voisin de la neutralité (7,35) pour les mammifères supérieurs.

L'oxygène, pour les cellules de ces derniers, est également nécessaire aux processus oxydatifs.

La température. L'excitabilité ne peut se maintenir que dans certaines limites, avec une température optimum autour de 37°. Mais si, vers les basses températures, l'excitabilité cellulaire diminue, la structure qui la conditionne n'est généralement pas altérée et elle est susceptible de reparaître avec un retour à la température optimum. Par contre, l'augmentation thermique du milieu fait rapidement apparaître des lésions définitives de la structure cellulaire, incompatibles avec la survie.

Les substrats, en particulier hydrocarbonés, sont également indispensables au maintien des processus métaboliques et de l'excitabilité. Enfin, l'élimination des déchets de la vie cellulaire et avant tout des ions H^+, est indispensable au maintien de l'excitabilité et cette condition rejoint celle du maintien du pH autour de la neutralité.

Définition. — *Lorsqu'un stimulus agit sur un élément excitable, il le trouve dans un état d'excitation en puissance.* Il n'y a que cet état qui puisse être appelé *excitabilité.* Cet état potentiel se transforme en un état *d'excitation actuelle.*

Cette définition est importante, tant en physiologie qu'en clinique, car on a souvent tendance à confondre un excitant avec un facteur augmentant l'excitabilité, ce qui est manifestement un contresens, l'excitabilité étant une propriété de l'élément excitable, indépendante et antérieure à l'action de l'agent excitant. Et il n'est pas rare, en pharmacologie, de rencontrer des agents capables d'augmenter l'excitabilité de certaines structures sans agir comme excitants, et inversement d'autres qui peuvent exciter certaines cellules tout en diminuant leur excitabilité. Nous aurons à revenir sur ce point plus loin.

Caractères de l'agent excitant. — Pour réaliser une *excitation* d'un élément supposé excitable, il faut que l'excitant présente :

— Une **certaine valeur.** Lorsqu'elle est juste suffisante pour provoquer la réponse, cette valeur atteint le *seuil* et est *liminaire.* Celle qui obtient le plus grand effet possible est la valeur du *stimulus maximum.* Lorsque l'excitabilité augmente, un stimulus subliminaire se transforme en stimulus seuil, et inversement.

— Une **certaine intensité.** Celle-ci est donnée par la variation du potentiel énergétique. C'est le nombre de degrés en plus ou en moins pour un stimulus thermique. C'est la force électromotrice en volts pour un stimulus électrique.

Mais il faut aussi tenir compte de la quantité d'énergie mise en jeu. Pour un stimulus mécanique dû à la chute d'un corps, la hauteur de la chute et le poids de la masse qui tombe interviennent. Pour un stimulus électrique, la densité du courant, c'est-à-dire l'intensité en ampères, par la surface excitée ($i \times cm^2$) intervient. On exprime l'intensité du stimulus électrique en volts ou millivolts, car si la surface d'excitation ne varie pas et si la résistance du circuit n'est pas modifiée :

$$i = \frac{E}{R} (i = \text{intensité}, \ E = \text{voltage}, \ R = \text{résistance}).$$

Donc, si R est constant, i varie dans le même sens et proportionnellement au voltage [1].

— Une **certaine vitesse d'établissement.** Au cours de l'excitation existe deux périodes, une pendant laquelle se produit la variation de potentiel énergétique (Phase variable), l'autre pendant laquelle ce potentiel, établi, ne varie pas (Phase constante). La première est seule excitante. Le passage du courant à un potentiel constant ne détermine pas d'excitation.

Ainsi donc, la vitesse avec laquelle s'établit la variation du potentiel énergétique influence l'efficacité de l'excitant. A tel point qu'une variation progressive, quelle que soit la valeur de l'intensité, ne provoque pas d'excitation.

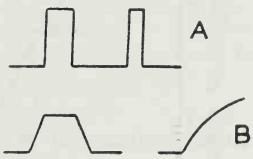


FIG. 20.

A. Courants rectangulaires; B. Courants variables.

Les appareils modernes (Rhéotomes électroniques) utilisés pour mesurer l'excitabilité fournissent des courants dits « rectangulaires » caractérisés par l'instantanéité d'obtention de l'intensité désirée, la constance de cette intensité pendant le temps de passage précisément contrôlé, et l'instantanéité enfin du retour au zéro (*Fig.* 20).

— Une **certaine durée.** Il existe une relation entre l'intensité et la durée de l'excitation qui caractérise le seuil d'excitabilité. Si l'intensité de l'excitation croît, la durée nécessaire à obtenir une réponse diminue jusqu'à une certaine limite.

Les Rhéotomes permettent de faire varier séparément l'intensité et la durée de passage des courants rectangulaires qu'ils fournissent. On a pu, grâce à eux, étudier l'excitabilité des éléments vivants et des tissus et établir certaines relations. Si l'on détermine d'abord le voltage minimum nécessaire pour qu'un courant de durée infiniment prolongée soit efficace, on obtient une valeur appelée par Lapicque : *rhéobase.* Le temps minimum que doit durer un courant pour obtenir une excitation avec le voltage de la rhéobase est le *temps utile.* Il existe pour chaque voltage une durée utile au-dessous de laquelle l'excitation n'apparaît pas et au-delà de laquelle il est inutile de

(1) D'après la formule précédente $R = \frac{E}{i}$. Or, l'expérience prouve qu'après l'ouverture du courant son intensité tombe rapidement. En effet, R augmente considérablement du fait de la diminution de la perméabilité membranaire aux ions. En utilisant un courant alternatif, la résistance est beaucoup plus faible du fait de l'absence de polarisation. Cette résistance à un courant alternatif est appelée « impédance ».

prolonger le passage du courant. Lapicque a proposé d'utiliser un voltage double de celui de la rhéobase et de déterminer le temps nécessaire avec cette intensité pour obtenir une réponse. Ce temps caractérise la *chronaxie*, que Lapicque a définie :

« La chronaxie est le temps de passage d'un courant nécessaire à l'obtention d'une réponse minimum avec une intensité double de celle de la rhéobase. »

On a voulu caractériser l'excitabilité d'un tissu par sa chronaxie, une baisse de la chronaxie signifiant une augmentation de l'excitabilité. Mais Lapicque lui-même n'admettait pas cette relation et il semble en effet préférable, avec l'amélioration actuelle des techniques, d'établir la courbe d'excitabilité « intensité-durée » d'un élément excitable pour prendre connaissance de son excitabilité.

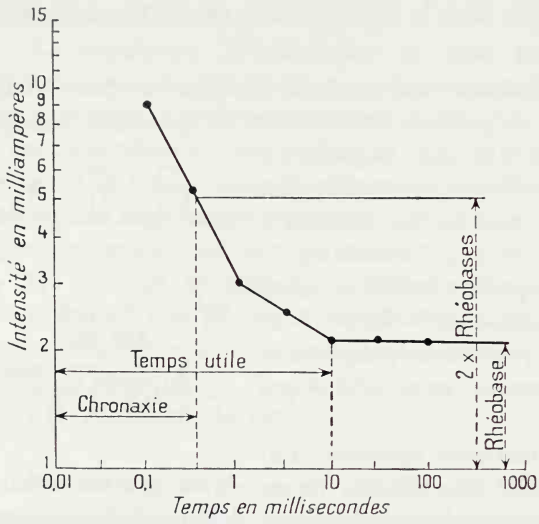


FIG. 21. — *Courbe d'excitabilité intensité-durée.*

Courbes d'excitabilité « Intensité-durée » (1). — Si l'on cherche sur une préparation excitable les durées liminaires d'un courant excitant, pour des intensités variables à partir de la rhéobase, et que l'on porte les résultats sur deux axes de coordonnées rectangulaires, on obtient une courbe du type de la figure 21. On y lit l'intensité rhéobasique, le temps utile, la chronaxie. Mais comme il apparaît que pour la division du temps, l'exploration nécessite des stimuli variant de 100 millisecondes à 1/10 de ms, on a adopté pour l'échelle des temps des coordonnées logarithmiques. Il en est de même pour l'échelle des intensités et la courbe intensité-durée se traduit alors par des segments de droites.

Mais il est bon de rappeler que, en dehors des cas où l'on prend des éléments isolés, lorsqu'on étudie, cas le plus fréquent, des tissus complexes tels que les nerfs et les muscles, nous travaillons sur des systèmes hétérogènes dans lesquels les lois fondamentales de l'excitabilité se présentent déformées par la superposition de tout un ensemble d'éléments à caractéristiques différentes. Nous aurons à revenir sur ces faits.

Cependant, récemment P. Chauchard a reproché à cette technique, qui recherche l'intensité pour certaines valeurs fixes de la durée, de ne signaler pratiquement que l'intensité pour les temps longs et les temps courts, et

(1) On peut également établir une relation entre les quantités d'électricité (proportionnelles à Vt) et la durée. On obtient alors une droite. La fig. 22 illustre les lois Weiss et leurs relations avec la chronaxie. Pour les intensités $\frac{V}{R} = \frac{a}{t} + b$. Pour les quantités $Q = it = a + bt$.

d'indiquer « aussi bien une variation d'intensité du seuil lui-même, que sa variation apparente en rapport avec une translation de la loi d'excitation par rapport à l'axe des temps, modification purement chronologique ». Le temps en effet « n'est court ou long » que par rapport à la vitesse fonctionnelle de l'élément considéré dans son état actuel : ce qui sera court pour un élément lent ou ralenti, pourra être long pour un élément rapide.

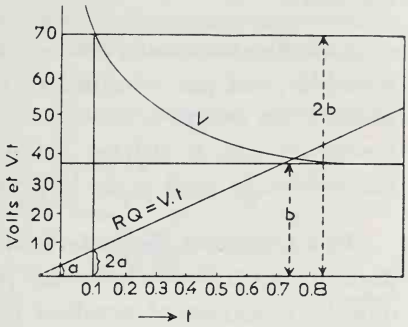


FIG. 22.

V : courbe de Voltage. RQ : courbe de quantité; *a* : 3,5. *b* : 36 volts; *b* : c 0,1 msec = chronaxie. Abscisse = temps en 0,1 msec (d'après BOURGUIGNON. *La Chronaxie*).

Cet auteur propose donc de tirer, des courbes d'excitabilité intensité durée, des intensités pour des points particuliers fixés par rapport à la chronaxie. Par exemple, T 2 R étant la chronaxie [temps efficace (T) pour 2 rhéobases (2 R)], on donnerait également l'intensité pour 1/2 T 2 R. On peut aussi conserver l'expression du temps T mais donner en plus de la chronaxie le temps utile TR et comme temps court le temps correspondant au triple de la rhéobase T 3 R.

Loi de sommation ou d'addition latente. — Des excitations d'intensité subliminaire, incapables par conséquent de déclencher une réponse, deviennent efficaces si elles sont répétées avec une fréquence convenable et pendant un certain temps. Tout se passe comme si les stimulations successives s'étaient additionnées et avaient obtenu une sommation de leurs effets.

Si la durée de passage reste constante on doit augmenter le voltage, si la fréquence diminue, pour obtenir la sommation. Au-dessous d'une certaine fréquence, il faut le même voltage liminaire que pour une excitation isolée.

Si au contraire la fréquence augmente au-delà d'une certaine limite, le voltage ne peut plus être diminué. De nombreux tissus, en particulier les muscles lisses, sont peu sensibles à une excitation isolée. Pour obtenir une réponse, il faut des excitations répétées de façon plus ou moins rapide et prolongée. Lapicque a appelé « excitabilité itérative » ce type d'excitabilité.

Période réfractaire. — L'excitabilité disparaît immédiatement après la réponse à une excitation pendant un temps appelé *période réfractaire absolue.* A cette période succède une autre pendant laquelle une réponse n'est obtenue qu'avec des stimuli d'intensité supérieure à l'intensité initiale : c'est *la période réfractaire relative.* Puis, avant d'atteindre le seuil normal, on passe souvent par une phase *d'hyperexcitabilité.*

La période réfractaire augmente lorsque les stimuli se répètent à une fréquence telle que la récupération complète du tissu ne peut être obtenue

dans leur intervalle. Si l'on augmente l'intervalle entre les excitations, l'élément excité a le temps de récupérer son excitabilité et peut à nouveau répondre.

Loi du tout ou rien. — Dès que le seuil d'excitation est atteint soit d'emblée, soit par sommation, la réponse cellulaire est immédiatement maximale. C'est ce qui a fait dire à Bowdicht que la matière vivante répond par « tout ou rien ». Adrian a fait remarquer que ce type de réponse est dû à l'existence du seuil et de la période réfractaire.

Phénomènes de polarisation. — Le passage d'un courant galvanique dans un tissu, en dehors des phases variables d'ouverture et de fermeture, modifie l'excitabilité pendant la phase constante. Il augmente la polarisation dans la région de l'anode et la diminue dans la région de la cathode. Ce sont l'anélectrotonus et le cathélectrotonus (Du Bois Raymond). De ce fait, l'excitabilité augmente à la cathode et diminue à l'anode.

V. — APPENDICE

Nature du phénomène d'excitation. — L'élément vivant réagit généralement à l'excitation suivant sa structure particulière, le muscle en se contractant, la glande en sécrétant, etc....

Nous pouvons étudier l'excitation par le courant d'action, mais nous sommes loin d'en connaître le mécanisme. Ce que nous pouvons dire, c'est qu'elle s'accompagne toujours d'un apport d'énergie extérieure à l'élément vivant. Or, l'énergie susceptible d'entrer en contact avec la matière vivante est de nature variée : chimique, mécanique, thermique, radiations.

La réponse de la cellule sera chimique et électrique, ce qui revient d'ailleurs au même. Mais il semble bien que ce soit de la structure même de l'élément vivant que dépende le stimulus spécifique le plus approprié à la réponse cellulaire. Le fait est évident pour la rétine qui, bien qu'excitable mécaniquement, électriquement ou chimiquement, n'est parfaitement adaptée qu'à l'excitant photonique, qui avec quelques quanta peut provoquer l'excitation rétinienne. Chaque type d'énergie devra donc se « mouler » en quelque sorte sur le « codage » que lui imposera la structure physico-chimique particulière de la cellule, qui sera d'autant plus sensible à un type d'excitation que l'énergie qui la caractérise sera plus facilement absorbée par cette structure.

C'est là que nous devons rappeler les faits récemment invoqués par Szent-Györgyi sur la structuration cristalline de l'eau intracellulaire, capable de maintenir certains atomes dans un état d'excitation stable indispensable à la réactivité biochimique des molécules qui les possèdent. Cette notion est liée, on s'en souvient (p. 15) aux mouvements des cations Na^+ et K^+ différemment hydratés d'une eau de solvation non structurée. Nous retrouvons alors l'opinion de Buswell et Rodebush qui admettent que le Na^+ hydraté détermine une désorganisation des structures protéiques. Nous retrouvons également la théorie de l'information de Wiener qui pense que toute communication n'est possible qu'au travers d'un système en état de « dégénérescence quantique » capable d'absorber, d'amplifier et de transmettre l'énergie d'un message. Nous retrouvons également dans cette notion d'information, la structuration, l'organisation du message qui s'oppose au désordre de l'énergie d'excitation (voir p. 6). Nous retrouvons l'apparente « antientropie » qui caractérise les phénomènes vivants (p. 86).

La cellule, système autorégulé. — Si l'on veut bien se reporter au premier chapitre où nous avons défini le caractère d'un fonctionnement régulé en constance (voir p. 5), nous constatons que la cellule constitue un exemple typique d'un tel système de régulation. Il nous suffira de réunir simplement les faits les plus indiscutés exposés aux paragraphes précédents :

1° Tout apport d'énergie à la limite physico-chimique entre le protoplasme cellulaire et le milieu extracellulaire provoque une dépolarisation.

2° Toute dépolarisation de cette structure physico-chimique limitante s'accompagne d'un accroissement de la perméabilité de ladite structure.

3° Toute augmentation de cette perméabilité s'accompagne d'un accroissement des processus métaboliques oxydatifs.

4° Tout accroissement des processus métaboliques oxydatifs s'accompagne à *l'état physiologique* d'une libération d'ions H^+ et d'une réintégration du K^+, et finalement d'une reconstitution de la différence de potentiel membranaire.

5° Le rétablissement du potentiel de repos diminue la perméabilité et le métabolisme.

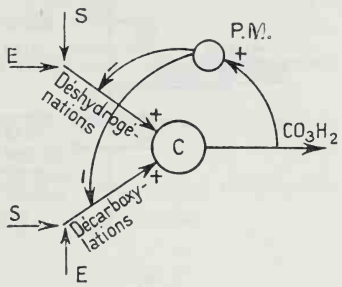


FIG. 23.

C, Cellule; P. M. Potentiel de membrane; S, Substrats; E, Enzymes.

En résumé, le métabolisme règle le métabolisme tant que les facteurs qui assurent l'efficacité de ce dernier (enzymes et substrats) ne sont pas trop gravement sollicités (fig. 24). En effet, le métabolisme règle le potentiel de membrane, donc la perméabilité de cette dernière, qui en retour règle l'intensité métabolique : les faits peuvent se représenter ainsi (fig. 23).

La cellule constitue donc un régulateur fonctionnant en constance grâce évidemment à une rétroaction négative. Cette constance s'exprime par des valeurs faiblement oscillantes autour d'une valeur moyenne comme le montre l'enregistrement continu du potentiel de repos cellulaire. En effet, l'existence d'un retard d'efficacité et d'un hystérésis entre la variation de la valeur d'un facteur (diminution du potentiel de membrane du fait des phénomènes de diffusion par exemple) et sa correction par rétroaction à partir de la variation consécutive dans la valeur de l'effet (augmentation du potentiel de membrane après accroissement de l'intensité métabolique due à la dépolarisation), est connue.

L'énergie d'excitation agit sur elle comme une commande extérieure au système. Elle devient alors un servo-mécanisme.

Inhibition par surpolarisation et par dépolarisation. — Des faits nombreux, que nous retrouverons d'ailleurs fréquemment tant en ce qui concerne le système nerveux que le système cardio-vasculaire, ou le muscle strié, montrent que la cellule peut ne plus réagir à son excitant spécifique ou même à tout type d'excitation dans deux circonstances différentes et opposées (Laborit) (1956) (fig. 24).

a) En cas de dépolarisation stable. Les processus métaboliques sont alors insuffisants à rétablir le potentiel de membrane et à rétablir la différence de concentration ionique entre le cytoplasme et le milieu extracellulaire. Cet état peut accompagner des excitations de durée ou d'intensité anormales, et être la conséquence de lésions biochimiques et même de la structure cellulaire.

b) A l'opposé, l'inhibition peut survenir par surpolarisation lorsque les phénomènes métaboliques ont augmenté considérablement le potentiel de membrane et diminué la perméabilité de cette dernière. Cet état est évidemment moins stable que le précédent car la diminution de l'intensité des phénomènes métaboliques qui en résulte en retour, ne permet plus à la cellule de s'opposer aux phénomènes de diffusion et à la lente extrusion du K^+ qui, nous l'avons vu, survient même sur une cellule au repos.

Excitabilité. — L'excitabilité cellulaire, que l'on peut exprimer par l'inverse de la quantité d'énergie nécessaire pour déclencher une réponse, de l'élément excité, variera suivant l'état où l'apport énergétique excitant trouvera ce dernier.

Toute cause d'augmentation d'intensité métabolique est également une cause d'augmentation de l'excitabilité. Cette notion se comprend puisque l'accroissement métabolique est déjà conditionné par un apport énergétique (chaleur, rayonnement, excitation et dépolari-

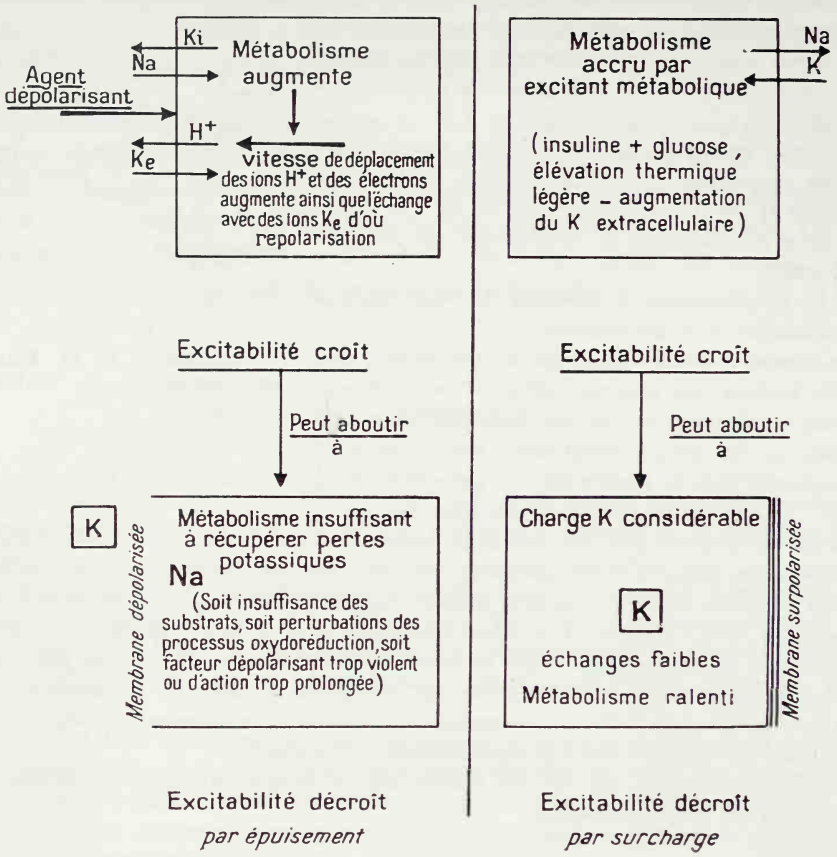


FIG. 24.

A, *Excitabilité normale idéale* : perméabilité et polarisation de membrane de valeur moyenne. Charges K intra et extracellulaire et rapport K*i*-K*e* physiologique. *Processus métaboliques* normaux. Le fonctionnement cellulaire autorégulé fait osciller faiblement ces valeurs autour de la ligne d'équilibre idéale. (Exemple : alternance de vaso-constriction et dilatation de l'artériole à l'état physiologique.)

B, Dépolarisation, fuite potassique cellulaire légère. Perméabilité augmentée. En conséquence, *accroissement des phénomènes métaboliques* et autorégulation. *Accroissement de l'excitabilité.*

C, Accroissement *processus métaboliques* (insuline + glucose), polarisation augmente, perméabilité diminue, charge K intracellulaire augmente, *l'excitabilité s'accroît.*

D, *Hypo- ou inexcitabilité* : perméabilité très grande et stable, dépolarisation de la membrane. Charge potassique intracellulaire très déprimée. *Processus métaboliques* momentanément ou définitivement insuffisants ou perturbés, incapables de restaurer caractéristiques ioniques et membranaires moyennes.

E, *Hypo-, ou inexcitabilité* : perméabilité très faible et stable, surpolarisation de la membrane. Charge potassique intracellulaire considérable. En conséquence, *processus métaboliques* secondairement déprimés et ralentis. Peut revenir aux caractéristiques moyennes (staircase, par exemple).

En résumé, l'intensité métabolique conditionne l'excitabilité. Elle augmente primitivement en C, secondairement à la mise en jeu de l'autorégulation en B, tend vers zéro en D et en E du fait d'une membrane trop ou insuffisamment perméable.

sation) et l'on peut admettre que l'excitation trouvant les molécules cytoplasmiques dans un état d'excitation préalable, l'apport énergétique susceptible de déclencher la réponse de l'élément vivant sera moindre.

L'excitabilité est donc liée étroitement aux possibilités d'auto-régulation de l'élément vivant, c'est-à-dire à l'état physico-chimique de sa membrane, à l'intensité des processus métaboliques qui maintiennent un certain gradient ionique entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule.

Il en résulte que, en dehors des cas extrêmes d'inexcitabilité, dus comme nous l'avons signalé précédemment, soit à une dépolarisation soit à une surpolarisation stables, tous les états intermédiaires sont dynamiques.

A. — Il existe évidemment pour un élément donné au repos une excitabilité normale idéale. Dans ce cas il existe :

a) Une polarisation moyenne de membrane commandant une perméabilité moyenne de cette membrane.

b) Un rapport de concentrations ioniques entre l'intérieur et l'extérieur que nous qualifierons de physiologique et donnant aux différents ions une répartition sélective.

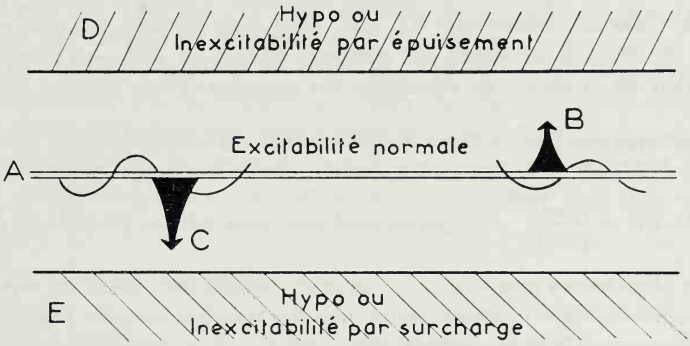


FIG. 25.

c) Ces facteurs sont sous la dépendance de processus métaboliques, normaux, d'intensité moyenne.

Cet état est dynamique en ce sens que l'autorégulation de ces différents facteurs telle que nous en avons décrit le mécanisme, fait osciller leurs valeurs faiblement autour d'une ligne d'équilibre idéale (fig. 25).

B. — Qu'une variation de l'un de ces facteurs de l'excitabilité survienne et il en résultera une variation de l'excitabilité.

a) Que la concentration en calcium du milieu augmente, imperméabilisant la membrane, et l'excitabilité diminue. C'est l'inverse en cas de diminution du Ca^+.

b) Que certaines concentrations ioniques augmentent sur la face externe de la membrane (accroissement de la concentration en ions H^+, augmentation de la concentration en K^+), et le potentiel de membrane diminuant, la perméabilité et le métabolisme augmentent, l'excitabilité croît.

On en trouve de nombreux exemples en physiologie, tant en ce qui concerne *le nerf, le muscle* cardiaque, le muscle strié, etc....

c) Qu'une variation de l'intensité des processus métaboliques survienne, conséquence d'une anoxie passagère, de l'action momentanée d'un agent pharmacologique (anesthésiques, amphétamines par exemple) ou biologique (insuline + glucose), l'excitabilité dans un premier temps s'accroît en général, parallèlement à la dépolarisation ou à la repolarisation, pour diminuer secondairement quand la dépolarisation ou la surpolarisation sont réalisées. Les processus métaboliques s'activent dans un premier temps (Hyperexcitabilité), se ralentissent ensuite (Hypoexcitabilité) (*Fig.* n° 25).

L'excitabilité cellulaire paraît ainsi réglée par la vitesse avec laquelle le flux électro-ionique (ions H^+ *et électrons) se réalise le long des chaînes biocatalytiques.*

Elle variera évidemment avec la structure physico-chimique de l'élément considéré et pour un même élément, suivant son équilibre dynamique avec le milieu où il baigne.

d) Il paraît cependant utile d'attirer l'attention sur quelques points. C'est ainsi que s'il semble licite de considérer le potentiel de membrane comme résultant en grande partie de la différence de concentration ionique de chaque côté de cette structure physico-chimique que nous appelons membrane, suivant la formule simplifiée faisant appel en particulier aux éléments suivants :

$$Pm \text{ fonction de } \frac{[Nae]}{[Nai]} \; \frac{[Ki]}{[Ke]} \; \frac{[Hi]}{[He]} \; \frac{[CO^3Hi]}{[CO^3He]}$$

on s'aperçoit que cette différence de concentration ionique ne pouvant être maintenue que grâce aux phénomènes métaboliques, les membres essentiels de ces différents rapports, ceux qui commandent à tous les autres (soit directement lors d'une excitation, soit indirectement en cas de variations chimiques du milieu extracellulaire) ce sont [Hi] et [CO^3Hi], aboutissement direct de l'activité métabolique. Ce sont, dans cette formule, les représentants de la reconstitution des réserves cellulaires, des composés phosphatés riches en énergie (ATP), de la restructuration des protéines, du recouplage des phosphorylations avec les oxydations. Or, ces différents facteurs sont plus ou moins étroitement liés à la réintégration du $K^+ = \frac{[Ki]}{[Ke]}$, et à l'extrusion de $Na^+ = \frac{[Nae]}{[Nai]}$. On devine ainsi que, aussi bien en physiologie qu'en physiopathologie, les phénomènes présentant une certaine stabilité sont moins en rapport avec des variations ioniques du milieu extracellulaire, que des systèmes tampons régulent avec précision, qu'avec des perturbations métaboliques.

Il est aussi permis de se demander si les innombrables travaux réalisés sur l'organe isolé plongé dans des liquides de Ringer ou de Tyrode, n'ont pas sous-estimé l'importance in vivo de ces systèmes tampons (bicarbonates et protéines en particulier) qui du fait de leur moins grande dissociation doivent influencer la mobilité et l'activité des ions auxquels ils sont unis et en conséquence leur transit membranaire. Dans le milieu extracellulaire, les acides faibles sont bien tamponnés, mais s'ils sont facilement diffusibles dans la cellule où ils sont moins bien tamponnés, ils doivent vraisemblablement favoriser le maintien des cations dans le milieu intracellulaire en abaissant son pH.

Le rôle du CO_2, tant dans le milieu extra qu'intracellulaire, est vraisemblablement considérable. Lorente de No n'a-t-il pas montré que sa présence dans le liquide baignant un nerf isolé facilite les processus de repolarisation? Monnier et coll., qu'il favorisait les processus d'amortissement du nerf? Ces faits sembleraient donc ne pas confirmer la valeur de la formule de Nernst en ce qui concerne les rapports de ses concentrations intra et extracellulaires. Mais certaines cellules sont riches en carboanhydrase favorisant la synthèse rapide de l'acide carbonique à l'opposé de ce qui se passe dans le liquide extracellulaire. D'autre part, le CO_2 est facilement dissous dans les lipides membranaires et pénètre ainsi rapidement dans le protoplasme cellulaire où son hydrolyse est immédiatement assurée. Ainsi, l'accroissement du CO_2 dans les liquides extracellulaires n'aboutirait-il pas surtout à un accroissement du CO_3H_2 intracellulaire et, de ce fait, à une repolarisation? Dans certaines limites du moins, car à partir d'un certain pH (aux environs de 6,5) l'activité de la carboanhydrase devient minima. La sensibilité à l'anhydride carbonique de certaines structures cellulaires ne dépendrait-elle pas ainsi de leur plus ou moins grande richesse en carboanhydrase? La mobilité transmembranaire beaucoup plus faible de l'ion H^+ expliquerait que les variations du pH extracellulaire puissent, à partir d'une certaine concentration, s'opposer à l'action repolarisante du CO_2.

e) Utilité de la notion d'autorégulation du fonctionnement cellulaire. — Cette notion a l'avantage de fournir une interprétation simple de la plupart des faits d'observation expérimentaux : par exemple l'action des variations des caractéristiques physico-chimiques du milieu (concentration ionique, pH, oxygène, température, substrats) sur la membrane (potentiel et perméabilité) ou sur les processus métaboliques, en rapport avec l'excitabilité. Elle explique les lois de l'excitation : le seuil, l'intensité liminaire, la vitesse d'établissement des stimulus, la nécessité d'une certaine durée.

Elle permet d'interpréter raisonnablement surtout la loi de sommation, la période réfractaire, la période secondaire d'hyperexcitabilité, le phénomène d'inhibition de Wedensky, la loi du tout ou rien et les phénomènes de polarisation anodique (voir cellule p. 124).

Excitation, irritation et mort. — Steinbach a défini l'excitation « une mort réversible ». Cette phrase nous est maintenant compréhensible puisque l'excitation est liée à un accroissement de l'entropie et que l'entropie maxima, le nivellement thermodynamique avec le milieu, pour la cellule, est la mort.

Nous savons que la cellule, pour lutter contre cette tendance constante au nivellement, fait appel à ses processus métaboliques et que toute perturbation stable de ceux-ci risque d'amener le triomphe de l'entropie. Si pratiquement il n'existe pas de démarcation précise entre l'excitation et la mort, théoriquement on conçoit que l'on peut définir celle-ci, pour la cellule « une perte définitive de son autorégulation ». Mais entre la perte stable et d'une certaine durée qui caractérise l'inhibition par dépolarisation et la mort, il est fonctionnellement impossible de faire de distinction. La première conduit inévitablement d'ailleurs à la seconde, si les structures protoplasmiques et les phénomènes métaboliques sont trop profondément perturbés.

F. — QUELQUES STRUCTURES SPÉCIALISÉES

1. — LA CELLULE NERVEUSE

Nous avons vu au début de ce chapitre que, des êtres unicellulaires jusqu'aux organismes multicellulaires les plus complexes, une différenciation cellulaire apparaissait, liant la structure à une fonction.

Chez les animaux relativement complexes, les cellules du système nerveux serviront de lien, permettront un mode de corrélation intercellulaire. Elles constitueront un système d'information rapide entre les différentes cellules concourant à la réalisation de l'entité organique. Parmi elles, certaines structures seront plus sensibles, et sous le nom de « récepteurs » seront spécialisées dans la perception des variations de l'environnement. D'autres rentreront en relation avec les cellules « effectrices » capables de répondre par une fonction spécialisée aux variations de l'environnement (muscles, glandes, etc...) et en régleront le fonctionnement en suivant la finalité de l'individu plongé au sein des variations aléatoires du milieu extérieur.

Déjà chez les vers, puis chez les arthropodes et les vertébrés, nous assistons au cours du développement embryonnaire à l'émigration des cellules nerveuses vers la profondeur, constituant des « centres » nerveux qui pour rester

au contact, d'une part avec la surface du corps, d'autre part avec les organes effecteurs, devront faire appel à des voies de conduction qui s'allongeront d'autant.

Nous n'étudierons ici que la structure et la physiologie de la *cellule nerveuse*, réservant pour la physiologie organique les modes de *connexion* des différentes cellules nerveuses entre elles. Ces connexions sont appelées « *synapses* » et permettent la *transmission* des influx nerveux.

Nous distinguerons donc la *physiologie du neurone* envisagé isolément qui fera l'objet de notre étude immédiate et celle *du système nerveux* qui sera envisagée plus tard. Dans le présent chapitre ce sera donc la *propagation* axonique de l'influx nerveux qui nous retiendra, reportant à la physiologie organique la *transmission* de cet influx d'un neurone à l'autre.

Morphologie.

Le neurone, qui est le nom généralement donné à la cellule nerveuse, est fondamentalement semblable aux autres cellules de l'organisme telles que nous les avons décrites, avec cytoplasme, noyau, membrane. Le cytoplasme contient des mitochondries, un appareil de Golgi. Il contient aussi une substance qui précipite dans les cellules fixées, colorable par les colorants basiques et qui est vraisemblablement une nucléoprotéine contenant du fer. Elle forme les corps de Nissl. Leur forme et leur arrangement dans la cellule sont caractéristiques du type de neurone, ils disparaissent dans la fatigue sous l'action de certains poisons, ou après section de l'axone : c'est le phénomène de chromatolyse. Mais sa structure adaptée à sa fonction spécialisée lui permet de conduire l'influx nerveux.

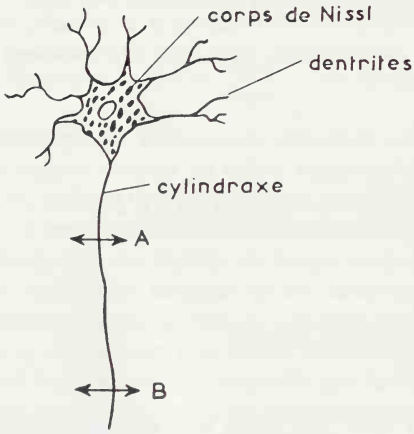


FIG. 26. — *Neurone.*

Des « dendrites » qui sont des prolongements courts s'arborisant à peu de distance du corps cellulaire, ils sont cellulipètes et transmettent les influx au corps cellulaire. Des axones, ou cylindraxes, prolongements longs, transmettent les influx du corps cellulaire à longue distance. Ils sont cellulifuges (*Fig.* 26).

Les nerfs sont constitués par des axones recouverts de leurs enveloppes. L'axone est limité par une membrane, l'axolèmne, qui présente toutes les propriétés décrites précédemment pour ces dernières. Mais certaines fibres s'entourent de couches concentriques de lipides et de protéines qui constituent la gaine de « myéline ». Cette couche est interrompue de place en place au niveau des nœuds de Ranvier. A leur niveau une enveloppe plus périphérique appelée névrilemne entre en contact étroit avec la membrane axonique. Entre la gaine de myéline et le névrilemne s'étend une mince couche pro-

toplasmique où siègent des noyaux. Ce sont les cellules de Schwann. Le névrilemne qui les entoure est appelé aussi membrane de Schwann. Autour du névrilemne enfin, siège une membrane collagène, la membrane de Retzius (*Fig.* 27).

Certaines fibres ne possèdent pas de gaine de myéline (fibres de Remak) mais une simple couche de molécules lipidiques sous les cellules de Schwann et le névrilemne.

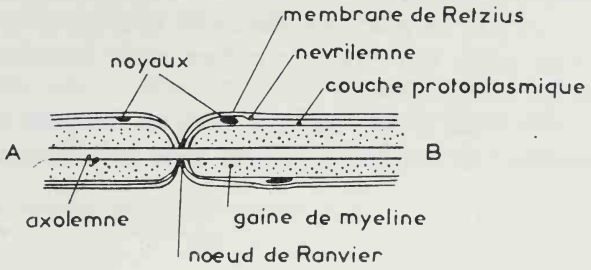


Fig. 27.

Les fibres nerveuses peuvent être :

a) Soit des axones dénudés, dans la substance grise des centres et les terminaisons périphériques.

b) Soit des axones myéliniques mais sans névrilemne dans la substance blanche des centres.

c) Soit des axones avec myéline et névrilemne dans la majorité des nerfs.

d) Soit des axones sans myéline avec névrilemne (Remak); ce sont les fibres sensitives et les fibres post-ganglionnaires des nerfs viscéraux.

Le neurone est une unité trophique; le noyau a un rôle essentiel dans le maintien de l'unité structurale et fonctionnelle de toute la cellule.

Section nerveuse, dégénérescence et régénérescence. — La section d'un nerf provoque la dégénérescence de l'extrémité périphérique (dégénérescence Wallerienne). Celle-ci perd ses propriétés physiologiques, puis l'axone et la myéline se fragmentent et sont phagocytés par des cellules mésenchymateuses. Ce processus précoce (après quelques heures) dure longtemps (jusqu'à 80 jours et plus). La perte de l'excitabilité est complète après trois jours. La partie centrale subit un certain degré de dégénérescence généralement limité, parfois remontant jusqu'au neurone (dégénérescence rétrograde et chromatolyse).

C'est à partir du segment central nucléé que la régénération va se faire par bourgeonnement de l'axone. Si la gaine de Schwann du segment périphérique n'est pas trop éloignée elle se trouvera réhabitée par ce bourgeonnement et le canalisant, évitera son enroulement anarchique à l'origine des névromes post-traumatiques. Ces notions ont guidé les techniques de sutures nerveuses en chirurgie.

Electrogénèse nerveuse.

Le corps cellulaire du neurone et l'axone sont le siège de phénomènes électriques conformes à ceux décrits page 102. La différence de potentiel entre l'intérieur de la cellule ou de la fibre et leur surface soulève les mêmes problèmes que ceux étudiés pour la cellule en général.

L'étude des variations de potentiel a pu être faite à l'oscillographe catho-

dique de Erlanger et Gasser (1922) qui repose sur le principe qu'un faisceau d'électrons, issu d'une source S, et reçu sur un écran fluoroscopique ou une plaque photographique, peut être dévié dans sa propagation rectiligne par les variations de potentiel d'un nerf excité, si ces variations de potentiel après amplification sont captées dans un circuit aboutissant à deux plaques horizontales placées de chaque côté du faisceau électronique (*Fig.* 28).

— Si l'on place les électrodes d'un galvanomètre sensible en deux points d'un axone sain, toute la surface étant polarisée positivement aucun courant n'est enregistré.

— Mais si l'on fait une *lésion* en un point (traumatique, thermique, chimique), un courant de lésion (voir p. 102) apparaît entre les deux électrodes

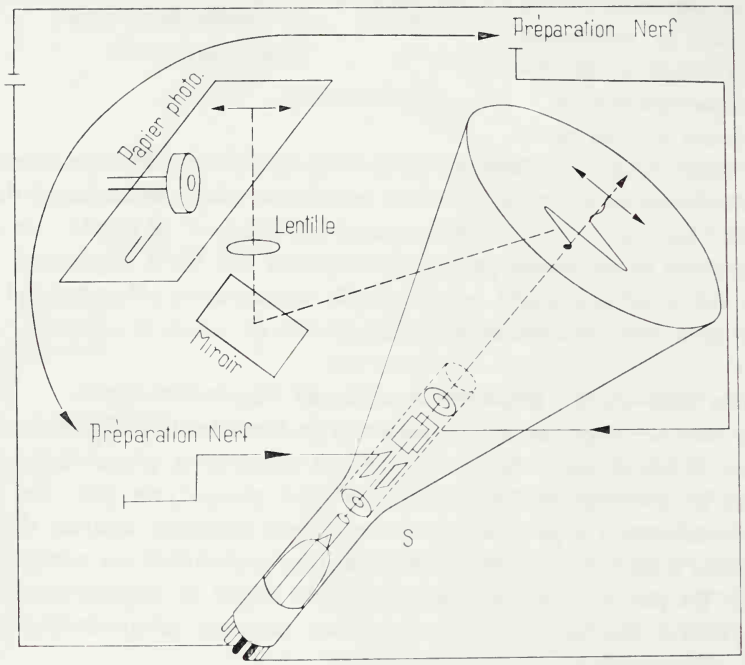


Fig. 28. — *Schéma de principe de l'oscillographe cathodique.*

dont l'une est placée au niveau de la région lésée. Il est dû au fait qu'à ce niveau la surface interne de la membrane chargée négativement est accessible à l'électrode.

— Si l'on excite le nerf, une négativité passagère apparaît au point excité, comme cela se voit au cours de l'activité cellulaire en général. Mais cet état de négativité va se déplacer à une certaine vitesse dans les deux directions, tandis qu'à mesure les régions précédemment rendues négatives reconstituent leur positivité, retournant ainsi à l'état de repos. Ce déplacement de la vague de dépolarisation extériorise ce que l'on appelle *l'influx nerveux* (*Fig.* 30).

Il faut bien comprendre que si une perturbation électrique se propage le long du nerf cela ne veut pas dire que celui-ci *conduit* l'électricité. Un courant électrique peut être conduit dans un nerf refroidi à 0° mais un influx nerveux ne peut être propagé par le nerf dans ces conditions.

— Une différence essentielle apparaît sur les enregistrements oscillographiques distinguant le premier du second. En effet, s'il s'agit d'un courant de lésion l'onde enregistrée est *monophasique*.

S'il s'agit de deux électrodes placées à distance sur un nerf excité en amont mais *sain*, l'onde enregistrée est *diphasique* et sa forme dépend de la longueur de nerf séparant les électrodes. C'est qu'en effet dans ce cas chacune de celles-ci devient négative à son tour, au passage de l'onde de dépolarisation.

Onde monophasique (*Fig.* 29). — Son intensité ne dépasse pas 0,03 volt. Sa forme est asymétrique, car la partie ascendante dure moitié moins que la partie descendante, la durée totale de l'onde étant toujours une fraction de

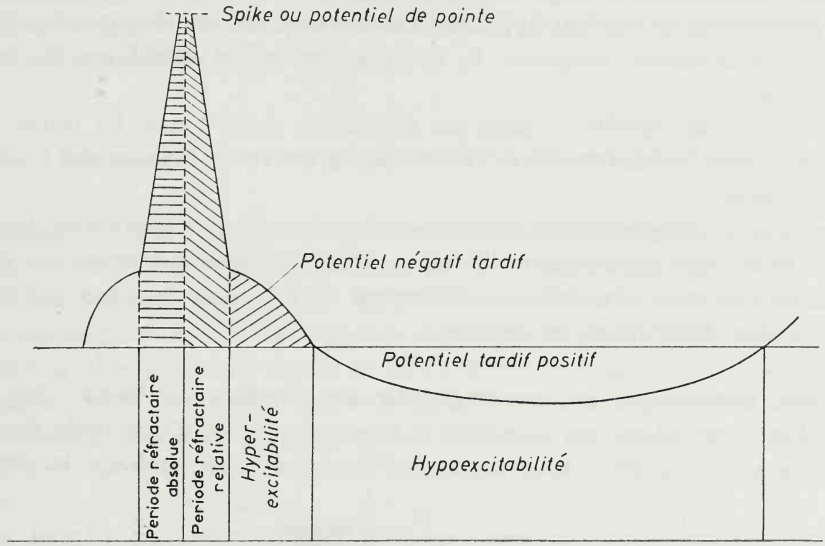


FIG. 29. — *Cycle d'excitabilité du neurone, onde monophasique.*

seconde (un ou deux millisecondes pour les nerfs moteurs squelettiques de l'homme). Elle apparaît après un temps de latence très court de 0,5 ms.

— Cette onde monophasique est appelée *potentiel d'action ou de pointe* (spike potential) pour le distinguer de variations de potentiel plus faibles et plus lentes, que les perfectionnements des techniques modernes ont permis de mettre en évidence à sa suite. Le froid et les anesthésiques l'altèrent, mais si l'anesthésie agit en un point limité sans supprimer la propagation, au-delà de ce point l'enregistrement du potentiel d'action retourne à sa valeur normale sans diminution d'amplitude (conduction sans décrément).

— Après le passage de l'influx en un point quelconque d'un neurone apparaît une *période réfractaire* pendant laquelle le neurone va retrouver sa faculté de réagir au stimulus. Cette période réfractaire se décompose comme suit :

— Une période réfractaire absolue qui correspond au moment où le « spike » apparaît. Le spike est la pointe du potentiel d'action, d'amplitude constante pour un neurone donné et qui demeure identique sur toute l'étendue de ce neurone. Aucune activité supplémentaire ne peut être provoquée par

un choc, de quelque intensité soit-il, tant que le maximum du potentiel d'action n'a pas été obtenu.

— Au contraire, pendant une courte période de la chute immédiatement consécutive à la période ascendante, une excitation violente peut exciter le neurone. C'est la *période réfractaire relative.*

— Celle-ci est suivie par le *potentiel tardif négatif* qui dure 10 à 15 ms. Le nerf est alors hyperexcitable, il est dans un état supranormal.

— Puis par le *potentiel tardif positif* qui dure beaucoup plus longtemps : 60 à 80 ms. Ce potentiel est positif, c'est-à-dire de sens inverse à toute la phase d'hypoexcitabilité (subnormale).

Si nous nous rappelons ce que nous avons dit plus haut (voir p. 125) concernant l'excitabilité et la polarisation membranaire, on peut penser que les deux périodes où le nerf est hypoexcitable correspondent : la première (spike) a une dépolarisation exagérée, la seconde (potentiel tardif positif) a une surpolarisation.

Ces potentiels tardifs ne sont pas identiques pour toutes les fibres. Dans certaines fibres des mammifères (fibres C) on ne recueille que des potentiels tardifs positifs.

Ce type d'enregistrement correspond à ce que l'on constate avec les techniques modernes permettant d'étudier l'électrogénèse nerveuse au moyen de microélectrodes introduites à l'intérieur de la cellule nerveuse ou musculaire, l'autre demeurant en surface.

Onde diphasique et propagation de l'influx nerveux (*Fig.* 30). — Celle-ci correspond au contraire à l'enregistrement d'une onde de dépolarisation se *propageant* le long du nerf. Elle a permis de préciser la *vitesse* de

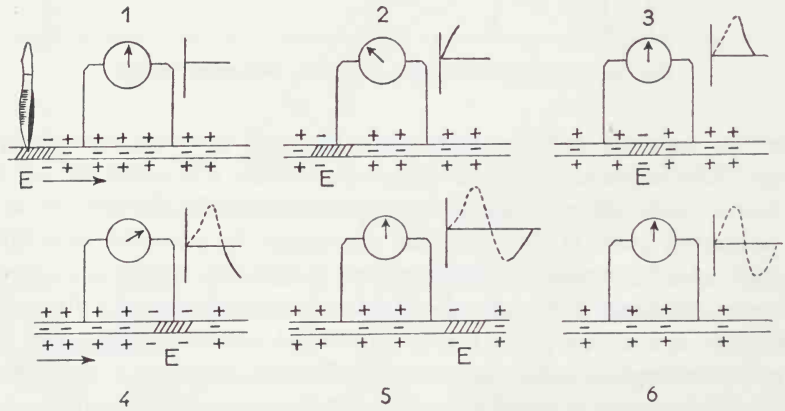


FIG. 30. — *Potentiel d'action diphasique du nerf.*
E, onde d'excitation.

propagation de l'influx. Cette vitesse ne dépend pas de l'intensité ni de la nature de l'excitant. Par contre elle dépend du diamètre de la fibre nerveuse, de sa nature et de la température.

La vitesse est proportionnelle au diamètre et, comme tout phénomène biologique, croît avec la température à l'intérieur de certaines limites. Ce

dernier fait n'est pas pour nous étonner puisque avec la température croît l'agitation moléculaire et diminue l'énergie d'activation.

Tout ce qui a été dit antérieurement concernant les lois de l'excitabilité en général peut être reproduit ici en faveur du neurone et de la propagation de l'influx nerveux. A savoir l'action des variations des caractéristiques physico-chimiques du milieu extracellulaire, l'existence d'un *seuil* d'excitation, la nécessité pour le stimulus de revêtir une certaine *intensité*, une certaine *vitesse d'établissement*, une certaine *durée*. Les mêmes définitions (Rhéobase, chronaxie, temps utile) se retrouveront, de même que la possibilité d'établir des courbes d'excitabilité « intensité-durée » avec un rhéotome approprié. Les lois de *sommation*, du *tout ou rien*, les phénomènes de polarisation enfin, se retrouvent encore (voir p. 119 et suivantes). Nous n'y reviendrons pas.

Quelques propriétés physiologiques liées à la structure spécifique nous retiendront cependant.

Propriétés physiologiques liées à la morphologie.

Erlanger et Gasser ont divisé les fibres nerveuses des mammifères comme suit :

Des fibres d'un groupe A, qui sont des fibres somatiques motrices ou sensitives. Les fibres motrices sont volumineuses (jusqu'à 20 μ de diamètre) et sont appelées, avec les fibres sensitives les plus larges de diamètre, fibres α. Elles ont la plus petite chronaxie et la vitesse de propagation la plus grande (120 mètres-sec.). Des fibres sensitives appartiennent aussi au groupe A, mais sont beaucoup plus fines (1 μ), elles sont désignées par les lettres β et γ, possèdent des chronaxies plus longues et une vitesse de conduction qui ne dépasse pas 30 mètres par seconde.

Des fibres d'un groupe B qui sont les fibres du système autonome, plus fines encore, qui ont une vitesse de conduction de 3 à 14 mètres/seconde.

Des fibres d'un groupe C enfin, non myélinisées, qui conduisent l'influx à une vitesse de 0,3 à 1,6 mètres/seconde. Du fait que la conduction, on le voit, est infiniment plus rapide dans les fibres myélinisées que dans les autres, même si ces dernières ont un diamètre identique, on s'est demandé si les nœuds de Ranvier n'intervenaient pas dans la propagation de l'influx nerveux, l'onde de dépolarisation pouvant alors sauter de nœud en nœud au lieu de se propager tout au long de la membrane (théorie saltatoire).

Takasaki montra que le seuil d'excitation au niveau d'un nœud est beaucoup plus bas qu'entre les nœuds. Or, à la suite d'une stimulation d'une cellule nerveuse apparaît un champ électrique au niveau du point excité qui peut manifester son action au niveau d'un nœud proche mais non dans la région intermédiaire. La stimulation cathodique d'un nœud de Ranvier est capable de se propager à distance, même si un nœud de chaque côté du nœud excité est anesthésié. Elle en est incapable si deux nœuds successifs à partir de celui excité sont anesthésiés. De nombreuses objections à cette théorie ont été soulevées, dont la principale est qu'il n'existe pas de nœud de Ranvier au niveau des centres. Si bien qu'actuellement la discussion demeure.

Un fait mérite cependant d'être signalé. R. Lillie avait construit un modèle de nerf qui lui avait permis de prévoir la conduction par bonds dans les nerfs. Son modèle était ainsi conçu : un fil de fer, placé dans une solution concentrée d'acide azotique, se recouvre d'oxyde de fer. Si l'on place ce fil de fer, ainsi oxydé en surface, dans une solution plus diluée, rien ne se passe si l'on ne stimule pas d'une façon quelconque, électrique ou mécanique par exemple. L'excitation doit être assez forte (tout ou rien) pour arracher la pellicule oxydée en un point et donner naissance à une vague d'oxydoréduction qui se propage tout au long du fil de fer, suivie par la formation d'une nouvelle couche. Après une « période réfractaire », une autre stimulation initie une nouvelle vague oxydoréductrice. Or, si l'on place le fer dans des segments de tube en verre, la vague saute d'un nœud exposé à un autre. Mais de toutes façons un tel modèle ne fournit l'analogie que d'un aspect du problème de la propagation de l'influx : l'aspect physique.

Nature de l'influx nerveux.

Or, le nerf n'est pas un simple conducteur. En effet, privé d'oxygène il perd rapidement ses propriétés de réponse, surtout si on l'excite. Replacé dans une atmosphère contenant de l'oxygène, si l'anoxie n'a pas été trop prolongée il retrouve ses propriétés conductrices.

Il existe d'ailleurs de nombreux faits mettant en évidence l'activité métabolique du nerf. La production de chaleur par exemple, qui est diminuée mais non abolie dans une atmosphère d'azote, montrant que le nerf peut très momentanément survivre en anaérobiose, contractant alors une dette en oxygène, qu'il doit combler à son retour en atmosphère oxygénée. La consommation d'oxygène au repos correspond à la chaleur produite. Il produit plus de chaleur et consomme plus d'O_2 en état d'activité, qu'au repos.

Tous les systèmes enzymatiques d'oxydoréduction envisagés dans un précédent chapitre ont été retrouvés au niveau du nerf. Il consomme du glucose, accumule de l'acide lactique en anaérobiose, et dans ce cas détruit sa phosphocréatine. Celle-ci se désintègre durant l'excitation et se resynthétise pendant la phase de réparation en aérobiose. Il produit de l'ammoniaque en aérobiose comme en anaérobiose et double sa production de repos quand on l'excite.

Toutes les relations entre les concentrations ioniques intra- et extracellulaires, la production d'ions H^+ et les processus métaboliques, valables pour toute cellule vivante, se retrouvent dans le nerf.

Mais un fait intéressant, lié plus particulièrement à la structure physicochimique du neurone, est la destruction de l'acétylcholine pendant l'excitation. Cet ester est largement répandu dans le système nerveux et l'excitation d'une terminaison nerveuse le laisse diffuser dans le liquide de perfusion. Cet ester est synthétisé en présence d'un enzyme, la choline-acétylase, et hydrolysé rapidement en acide acétique et choline sous l'action d'un autre enzyme, la cholinestérase. L'ésérine inhibe cette dernière. Nous retrouverons l'acétylcholine en étudiant la transmission de l'influx nerveux.

De toutes façons, il paraît actuellement évident que le fonctionnement du neurone comme la propagation de l'influx nerveux combinent deux types de phénomènes. *L'un purement physique est la dépolarisation locale, se déplaçant en vague et ne nécessitant pas la présence d'oxygène. L'autre, immédiatement consécutif, est la repolarisation nécessitant la mise en jeu de processus métaboliques auxquels l'oxygène est nécessaire.*

Si la fréquence des excitations est telle qu'elles laissent difficilement aux processus métaboliques le temps d'assurer la repolarisation, des phénomènes de *fatigue* avec inexcitabilité progressive peuvent apparaître. Mais on peut considérer qu'à l'état physiologique le nerf est pratiquement infatigable, tant que les processus métaboliques oxydatifs sont normaux.

La fatigue d'une préparation nerf-muscle, lorsque la contraction du muscle est provoquée par l'excitation du nerf, montre que la réponse du muscle ou du nerf directement excités est encore possible. La fatigue a donc son siège à la jonction neuro-musculaire où elle agit comme le curare.

APPENDICE

Des notions récentes concernant le métabolisme du neurone méritent d'être signalées. Ce sont tout d'abord l'importance prise dans ce métabolisme in vitro, suivant Krebs, par certains acides aminés tels que les acides glutamique et aspartique. L'acide glutamique, suivant cet auteur, serait l'anion privilégié, lié à la mise en charge du potassium par la cellule nerveuse pendant le transit transmembranaire de cet ion.

D'autre part, si l'on veut bien se reporter au schéma reproduisant la suite des réactions d'équilibre impliquées dans le cycle tricarboxylique, on pourrait, suivant certains travaux récents, y ajouter une voie dérivée réalisant le shunt de la réaction limitant la vitesse du cycle : celle reliant l'acide α cétoglutarique à l'acide succinique (Schéma 16). La vitesse de cette réaction est en effet la plus lente et, lors d'une accélération des processus oxydatifs, les réactions précédentes viennent buter sur elle. L'accumulation d'acide α cétoglutarique s'accompagne alors d'une production accrue d'acide glutamique lequel, décarboxylé, donnerait naissance à de l'acide gamma aminobutyrique (G. A. B. A. des auteurs anglo-saxons). Celui-ci, grâce encore à l'acide α cétoglutarique, donnerait naissance à la semialdéhyde succinique, laquelle par hydrolyse fournirait l'acide succinique, court-circuitant ainsi le passage ralenti entre α cétoglutarique et succinate. Or, il semble que le G. A. B. A. ait un rôle essentiel à jouer au niveau des neurones centraux dont il provoque l'inhibition fonctionnelle. Ces faits sont importants à envisager également du point de vue de la pharmacologie nerveuse centrale des drogues consulsivantes comme l'Hydrazine inhibant les décarboxylations (passage de l'acide glutamique au G. A. B. A.) la vitamine B_6 les activant. On a aussi, dans ce court-circuit, l'exemple d'une régulation biochimique intéressante. Or, il semble que ce soit au niveau du neurone que les aspects variés de ces mécanismes d'autorégulation à l'étage cellulaire, soient les plus frappants. Ainsi, pour ne prendre qu'un exemple, celui des variations de l'excitabilité cellulaire qui suit un stimulus, le mécanisme métabolique autorégulé qui commande l'excitabilité tel que nous l'avons décrit, fournit une interprétation cohérente :

1° De la période réfractaire absolue, puisque alors la cellule est dépolarisée et n'est plus sélectivement perméable. Le sodium entre dans la fibre, le K en sort.

2° De la période réfractaire relative, puisque alors l'augmentation de la perméabilité conduit à l'accroissement progressif de l'intensité métabolique devant assurer la repolarisation.

3° De la période d'hyperexcitabilité (particulièrement nette sur le nerf) contemporaine

du potentiel tardif négatif, au cours de laquelle les processus métaboliques assurant la repolarisation doivent atteindre leur intensité maximale.

4° De la période d'hypoexcitabilité, contemporaine du potentiel tardif positif, au cours de laquelle la polarisation dépasse sa valeur de repos, imperméabilisant la membrane, diminuant échanges et métabolisme, phénomènes dont la conséquence sera le retour progressif à la perméabilité et la polarisation moyenne de repos.

Des expériences réalisées avec des ions marqués indiquent que la source du courant de dépolarisation est la pénétration des ions Na^+ dans la fibre nerveuse. Pendant la phase de repolarisation ces ions Na^+ sont extrudés et les ions K^+ perdus sont récupérés. Il semble certain que les réserves en énergie des composés phosphatés interviennent et permettent la conduction, temporairement, même en anaérobiose.

II. — LA CELLULE MUSCULAIRE

On distingue chez les mammifères et chez l'homme trois types de cellules musculaires.

La fibre musculaire *striée*, qui assure les mouvements de l'individu, est sous le contrôle généralement de la volonté, ce qui a fait appeler les muscles à la constitution desquels elle participe, muscles volontaires.

La fibre musculaire *lisse* participe à la constitution des parois d'organes creux et des vaisseaux, ses contractions assurent les variations de calibre de ceux-ci.

La fibre *cardiaque* possède des caractères intermédiaires.

LE MUSCLE STRIÉ

Morphologie.

La fibre musculaire n'est qu'une cellule volumineuse, limitée par une membrane ou sarcolemne, contenant un protoplasme ou sarcoplasme, avec de nombreux noyaux et des fibrilles allongées suivant son grand axe ou sarcostyles (*Fig.* 31).

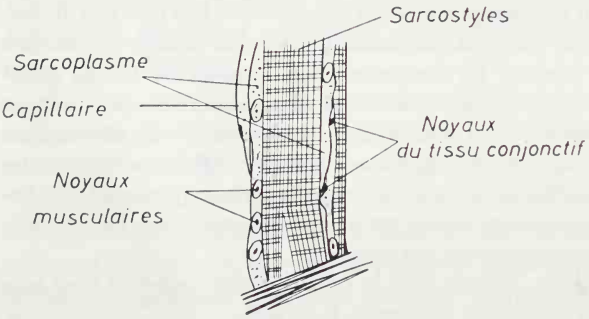


Fig. 31. — *Muscle strié.*

Le Sarcostyle est strié transversalement par une succession régulière de bandes claires et sombres qui lui ont valu son nom. Ce sont les disques clairs et sombres des histologistes. Au cours de la contraction seul le disque sombre se contracte tandis que le disque clair s'allonge. Les disques sombres sont appelés bandes Q et les clairs, bandes I. Les bandes Q

sont biréfringentes et anisotropes, les bandes I sont isotropes. Les bandes Q sont divisées par une ligne, appelée H (ou de Hensen). Les bandes I sont divisées par une ligne, appelée Z (ou de Krause) de nature membranaire.

On distingue deux types de muscles : les uns sont blancs, riches en sarcostyles, les autres rouges, riches en sarcoplasme. Le muscle blanc semble adapté aux contractions rapides et brèves, le muscle rouge aux contractions lentes et continues. Tandis que les fibrilles sont le siège de la contraction, le sarcoplasme indifférencié est le siège des réactions biochimiques à partir desquelles des composés riches en énergie sont synthétisés en vue de leur utilisation par les fibres. Des mitochondries, siège essentiel des réactions enzymatiques d'oxydoréduction, ont été mises en évidence dans les fibres musculaires. Elles sont particulièrement nombreuses et volumineuses dans les fibres musculaires assurant le vol des oiseaux et des insectes.

Propriétés caractéristiques fondamentales.

L'excitabilité. — Physiologiquement, les excitations parviennent à la cellule musculaire par l'intermédiaire d'un nerf moteur. L'influx nerveux est donc son excitant spécifique. Mais elle peut être excitée artificiellement de manière directe par un excitant quelconque. La contraction est alors appelée « idio-musculaire ». La célèbre expérience de Claude Bernard après curarisation de la grenouille qui paralyse la jonction neuro-musculaire tout en laissant intacte l'excitabilité directe du muscle, en est une démonstration.

Le neurone moteur et la fibre musculaire innervée par lui correspondent à une unité fonctionnelle appelée « unité motrice ».

Il est inutile de répéter pour le muscle les lois de l'excitation déjà étudiées pour la cellule en général. Elles s'appliquent entièrement à la fibre musculaire striée (voir p. 119 et suivantes) qui présente également comme le nerf une électrogénèse dont l'enregistrement se fait suivant, soit une onde monophasique (potentiel de lésion), soit une onde diphasique (potentiel propagé) (p. 132 et suivantes).

La contractilité. — Cette propriété, entendue comme la capacité de se mouvoir, est une propriété fondamentale du protoplasme. Le protoplasme peut se mouvoir dans la cellule et peut surtout se mouvoir par rapport à l'environnement : ce sont les mouvements amœboïdes, ciliaires, flagellaires, etc... chez les êtres unicellulaires. Chez les êtres plus évolués cette propriété contractile est réservée surtout au muscle : c'est alors la contraction musculaire. On a pu prendre connaissance des caractères de la contraction musculaire par l'enregistrement myographique. Cet enregistrement peut être obtenu de deux façons différentes, suivant que la contraction est isométrique ou isotonique.

La contraction isotonique. — Dans ce cas le muscle étudié supporte un poids à son extrémité libre qui le maintient sous *tension constante*. Le raccourcissement du muscle s'inscrit par l'intermédiaire d'un levier sur un tambour enregistreur.

Dans ces conditions la réponse à un stimulus électrique unique s'exprime en trois phases (*Fig.* 32) :

1° Une période de latence pendant laquelle aucun changement apparent ne survient.

2° Une phase de raccourcissement ou contraction.

3° Une phase de relaxation où le muscle retourne à sa longueur primitive.

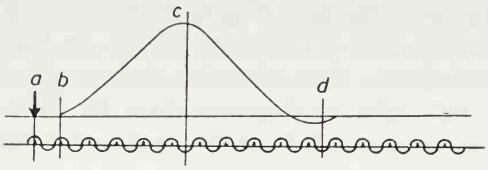
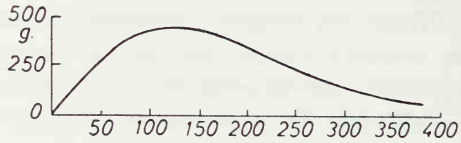


FIG. 32. — *Courbe d'enregistrement d'une contraction simple isotonique.*

Temps, diapason 1/100 sec. *du point de stimulation*; *b*, période latente, *bc*, période de contraction.

La contraction isométrique. — Dans ce cas le muscle conserve la même longueur pendant la contraction grâce à un ressort qui s'oppose au raccourcissement du muscle. Les très faibles oscillations du point d'attache sont considérablement amplifiées par un bras de levier (*Fig.* 33). La courbe est fort sem-

FIG. 33. — *Contraction isométrique d'un muscle soléaire de chat* (d'après COOPER et ECCLES). *Abscisses*, temps en m/sec.; *ordonnées*, tension en grammes.



blable à la précédente, mais la durée du processus contractile est nettement plus longue. A. Monnier avec un quartz piézo-électrique a réalisé des enregistrements isométriques parfaits.

La température. — Quand le muscle est réchauffé dans des limites modérées, les processus chimiques sont accélérés et les deux phases de contraction et de relaxation sont plus rapides.

Si l'on réchauffe un muscle progressivement, sans l'exciter, il commence à se contracter lentement à partir de 34° et à 45° il est dans un état de rigidité prononcé.

Le froid a des effets inverses.

La loi du tout ou rien. — Si l'on réalise sur *un muscle* des stimulations isolées et espacées, au-dessous d'une certaine intensité rien ne se produit. Les chocs sont subliminaires. Si l'intensité croît, à partir d'un certain moment (seuil, intensité liminaire) une contraction apparaît. Avec l'augmentation de l'intensité des stimuli, croît l'intensité de la réponse du muscle qui atteint enfin un maximum qui ne peut être dépassé : ce comportement paraît en contradiction avec la loi générale de physiologie cellulaire du tout ou rien. En fait, il s'agit dans le cas présent d'un *muscle*, formé de multiples unités fonctionnelles, qui sont mises en jeu en plus ou moins grand nombre suivant l'intensité du stimulus. La contraction liminaire est due à la réponse d'une ou d'un nombre limité de fibres. La contraction maximale, à la mise en jeu de toutes les fibres du muscle.

Réponse à des stimulations répétées. — Nous venons de voir que la réponse d'une *fibre musculaire isolée* à un *stimulus isolé* est indépendante de l'intensité du stimulus et dépend seulement de la tension de la fibre. Par contre, la réponse de la fibre isolée à des excitations successives et équidistantes dépend de la fréquence des stimuli.

— Quand l'intervalle qui sépare deux excitations successives est supérieur a la durée totale d'une contraction élémentaire la réponse de la fibre est une suite de contractions d'amplitude identique pour une intensité excitatrice supraliminaire.

— Quand l'intervalle de temps qui sépare deux excitations est inférieur a la durée totale de la contraction, différentes éventualités peuvent survenir :

L'intensité peut être infraliminaire. Mais la répétition des excitations finit par déclencher une contraction, c'est le phénomène d'addition latente ou de sommation (p. 123).

L'intervalle de temps séparant deux excitations est inférieur à la durée totale de la réponse musculaire mais supérieur à sa demi-durée ou plus exactement

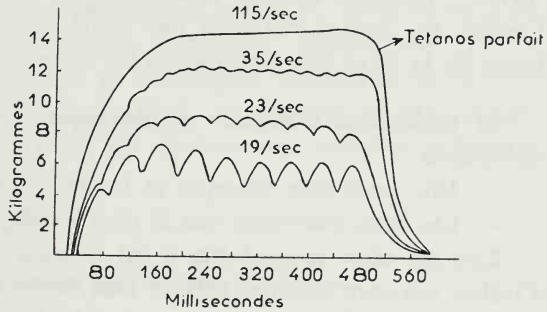


Fig. 34. — *Tétanos imparfait et parfait, suivant le rythme des stimuli appliqués au gastrocnémien.*

l'excitation itérative tombe dans la période de relaxation. Celle-ci s'interrompt et apparaît une contraction dont l'amplitude est supérieure à celle de la précédente. Si ces excitations se succèdent à la même cadence, le tracé monte en escalier jusqu'à un maximum (addition latente puis effet maximal) et se maintient en plateau ondulé pour cesser par décontraction dès que cessent les excitations. C'est le *tétanos imparfait* (*Fig.* 34).

L'intervalle de temps séparant deux excitations est inférieur à la durée totale de la réponse musculaire et inférieur à sa demi-durée. L'excitation seconde tombe pendant la phase de *contraction*. La réponse est plus longue et plus haute que s'il s'agissait d'une excitation unique. Si les stimuli se succèdent à la même fréquence, l'enregistrement myographique s'élève jusqu'à un maximum et se maintient sous forme d'un plateau rectiligne, non ondulé. C'est le *tétanos parfait* (*Fig.* 34).

Nous devons donc distinguer les phénomènes de *sommation de fibres, quantitative*, dus au plus ou moins grand nombre de fibres mises en jeu, des phénomènes de *sommation d'ondes* qui peuvent apparaître sur une fibre isolée

comme sur le muscle entier, qui n'ont pas de rapport avec le nombre de fibres mises en jeu mais avec la fréquence des stimuli.

L'intervalle de temps séparant deux excitations est très court (2 à 5 ms suivant le muscle), l'excitation itérative tombe pendant la période réfractaire et devient inefficace.

Tonus musculaire. — A l'état physiologique le muscle strié en place est dans un état de contraction légère, appelé *tonus*. Il est dû à une activité réflexe puisqu'il disparaît par destruction de la moelle ou par section de ses nerfs moteurs.

C'est le résultat de la mise en tension légère non de toutes les fibres d'un même muscle, mais de certaines unités seulement, qui se relaient, de telle sorte que la fatigue ne s'ensuit pas. Nous aurons à revenir plus longuement plus tard sur le mécanisme de l'activité tonique des muscles striés.

L'intégrité de certains nerfs sensitifs qui partent du muscle et de son tendon, se rendant à la moelle, est également indispensable au maintien du tonus, résultat d'un arc réflexe.

Mais comme le tonus musculaire est lié à la plus ou moins grande association de l'actine et de la myosine, donc au potentiel de membrane et gradients : ioniques surtout potassiques et sodiques, il est permis de penser que l'action du nerf se réalisera par l'intermédiaire d'influences sur le métabolisme de la fibre qui commande les facteurs précédents.

La contraction musculaire physiologique. — Elle présente deux modalités différentes :

— Elle peut être brusque et brève : c'est exceptionnel.

— Ou bien soutenue, cas le plus fréquent.

Elle est alors assimilable à un tétanos parfait. Pour cela, les décharges d'influx nerveux doivent revêtir une fréquence élevée aboutissant à la fusion des secousses élémentaires, comme Helmoltz l'avait soupçonné et comme l'enregistrement des potentiels d'action du nerf moteur l'a confirmé (50 à la seconde environ).

Encore faut-il distinguer deux types de contraction volontaire soutenue. Dans l'une, vigoureuse mais de durée relativement courte, toutes les fibres sont mises en jeu et le rythme tétanique est de 50 à la seconde. Dans l'autre, le rythme ne dépasse pas 10 excitations à la seconde et ne peut fournir qu'un tétanos imparfait. Si la contraction de l'ensemble du muscle est fusionnée, c'est que les influx nerveux atteignent des fibres différentes de façon décalée dans le temps (du fait sans doute des vitesses variables de propagation de l'influx nerveux suivant le calibre ou le type des fibres nerveuses). La contraction résultant de la somme des contractions de chaque groupe de fibres contractées successivement à chaque instant, pourra alors s'apparenter à un tétanos parfait.

— Enfin, la contraction du muscle squelettique peut être suivie de raccourcissement, déplaçant alors un segment osseux. L'activité musculaire est *clonique* et se rapproche de la contraction isotonique.

— Ou ne pas être suivie de raccourcissement, dans le maintien d'une

attitude, dans la lutte contre une résistance extérieure. L'activité est dite *statique* et se rapproche de la contraction isométrique.

Fatigue et contracture. — Le tétanos physiologique est limité dans le temps par l'apparition de la *fatigue*. Le degré de contractions diminue alors jusqu'à disparaître. En effet, un certain nombre de fibres ne se contractent plus et la capacité du muscle dans son ensemble à assumer un certain travail diminue.

Quelles en sont les causes? — Tout d'abord l'épuisement de certains substrats, source immédiate d'énergie, et secondairement l'accumulation de produits de dégradation métaboliques.

Le lavage continu avec une solution saline, entraînant ces produits de déchets, retarde la fatigue.

La fatigue survient plus vite quand le muscle est excité par l'intermédiaire de son nerf que directement. La fatigue siège d'abord à la jonction myoneurale, car un muscle excité par l'intermédiaire de son nerf et fatigué, peut encore répondre, s'il est excité directement et d'autre part, la fatigue du nerf est beaucoup plus lente à apparaître. Tout se passe comme si la jonction myoneurale agissait comme une valve de sécurité et prévenait l'épuisement de la fibre musculaire. La *contracture* est une contraction musculaire soutenue, réversible, qui s'accompagne de libération de chaleur mais qui ne provoque pas de potentiels propagés. Elle est provoquée par des stimuli variés et certaines drogues (acétylcholine, nicotine, vératrine, acides, potassium, citrate, etc...). Un potentiel tardif négatif (after potential) se développe, accompagné de contraction. La repolarisation spontanée de la fibre, ou provoquée par une stimulation anodique, met fin à cet état. La contracture précède la fatigue, dans le muscle stimulé continuellement.

Biochimie de la contraction musculaire.

Les sources d'énergie. — On a pu extraire du sarcoplasme des composés phosphatés riches en énergie, des sels, des protéines et à peu près tous les enzymes. En particulier, ceux du cycle de Krebs sont souvent identifiés dans le muscle.

Le glycogène constitue environ 1 % du poids du muscle, la créatine phosphate 0,5 % et l'A. T. P. 0,025 %.

Pendant la contraction musculaire, le glycogène disparaît et est remplacé par une quantité équivalente d'acide lactique. Si l'oxygène est présent, ce dernier disparaît promptement, et les quatre cinquièmes sont synthétisés en glycogène, tandis que le cinquième restant est oxydé en CO_2 et H_2O (Cycle de Pasteur-Meyerhoff). En l'absence d'O_2, l'acide lactique s'accumule. Quand l'oxygène est à nouveau utilisable, le glycogène est resynthétisé. En effet, l'acide lactique est alors oxydé dans le cycle de Krebs. Ainsi donc, la phase de glycogénolyse, aboutissant à l'acide lactique, n'exige pas toujours que l'oxygène soit présent, mais en sa présence, elle est suivie par les réactions du cycle tricarboxylique.

Les mesures très sensibles de la production de *chaleur* pendant la con-

traction musculaire, montrent que l'énergie est libérée en deux étapes. Une petite quantité de chaleur est libérée au début de la contraction, durant la glycolyse. La plus grande quantité est libérée plus tard, au cours de la combustion de l'acide lactique en $CO_2 + H_2O$ (Hill et Meyerhoff).

En aérobiose, le muscle se fatigue très lentement. En anaérobiose, très vite, parce que toute son énergie résulte alors des processus glycolytiques. Puisque la glycolyse précède la respiration et peut même continuer en l'absence d'oxygène, on a cherché quelle était la source immédiate d'énergie. La diminution des réserves en A. T. P. et en C. P. (créatine phosphate) sur les préparations dont on a empoisonné les processus de phosphorylation par l'acide monoiodacétique, font penser que ce sont là les sources d'énergie dont le stockage ne peut plus être reconstitué en anaérobiose. La décomposition de l'A. T. P. en A. D. P., libérant une liaison phosphorée riche en énergie, paraît la source d'énergie immédiate de la contraction. L'A. D. P. est rechargée en A. T. P. par la glycolyse, pendant que le glucose est décomposé en pyruvate (ou lactate en anaérobiose) et par l'oxydation du pyruvate en CO_2 et H_2O dans le cycle de Krebs.

Les protéines musculaires. — Elles sont au nombre de deux, la *myosine* et *l'actine*, dont la solubilité est différente dans les solutions de KCl. La myosine est plus soluble que l'actine.

La myosine est une protéine à poids moléculaire élevé, qui apparaît au microscope électronique comme une molécule longue et fine de 2 000 à 3 000 angströms de long et 20 à 30 angs. de large. Elle est composée de nombreux amino-acides dicarboxyliques et, près de la neutralité, elle a une charge pour presque chaque angström de longueur. Cette haute densité de charge explique pourquoi la molécule maintient sa forme fibreuse.

La myosine paraît être présente dans le muscle sous forme de *sel magnésien* : un myosinate de Mg. Il s'unit à des ions monovalents ou divalents. Tout l'A. T. P. présent dans le muscle est probablement lié à la myosine.

La myosine a été fragmentée en deux fractions, une lourde et une légère, qui ensemble constituent l'unité de myosine. Mais récemment Szent-Gyorgyi a montré que ces deux fragments, lourd et léger, pouvaient être décomposés en unités plus petites encore de protomyosine maintenues ensemble par des liaisons secondaires.

L'actine est moins soluble dans les solutions de KCl. Des méthodes d'extraction deviennent ainsi réalisables. L'actine lie 4 équivalents de calcium par molécule et existe dans le muscle sous forme d'actinate de calcium. En l'absence de sels, elle prend une forme globuleuse, mais en présence d'A. T. P. et de sels (Na ou K et Mg en plus du Ca) elle se polymérise en longues fibres. Son poids moléculaire est aux environs de 70 000, mais sa forme polymérisée est plus volumineuse.

Quand actine et myosine sont mélangées en présence des sels normalement trouvés dans le muscle, la viscosité du mélange devient brusquement beaucoup plus grande que la somme des viscosités des constituants. Le complexe ainsi formé est appelé **actomyosine**.

Quand l'actomyosine est mise en présence de solution de KCl à plus forte concentration, surtout en présence d'A. T. P., la viscosité diminue et les molécules se dispersent dans la solution.

Quand de l'actomyosine est dissoute dans une solution de KCl à concentration faible, il apparaît des fibres (fibres de Weber) qui, placées dans une solution d'A. T. P., se contractent. Bien que de nombreuses différences existent, on peut admettre qu'elles représentent un modèle de la fibre musculaire. Mais si l'on admet que l'A. T. P. est indispensable à la contraction musculaire, il faut qu'il soit présent lié à la myosine sous une forme inactive, que seul libère sous une forme active l'influx nerveux, ou qu'une substance inhibe normalement sa destruction enzymatique jusqu'à l'arrivée du potentiel d'action. Cette deuxième éventualité paraît la plus probable. Un inhibiteur appelé le facteur de Marsh-Beuder (M. B.) a été extrait du muscle mais non identifié. En sa présence le modèle d'actomyosine ne se contracte pas, même en présence d'A. T. P., mais quand on ajoute une solution de calcium l'inhibition est détruite et la contraction apparaît. Nous avons vu (voir p. 118) que Heilbrunn a depuis longtemps insisté sur le rôle essentiel du calcium dans la contraction musculaire.

Mais ce ne sont là encore que des notions très rudimentaires. Szent-Györgyi a récemment proposé une hypothèse explicative de la transformation de l'énergie chimique en énergie mécanique. Elle est basée sur les changements des états d'excitation des électrons dans la molécule de myosine, apparaissant avec la libération d'énergie de l'A. T. P. Il est encore trop tôt pour en apprécier toute la valeur.

Gradient cationique et contraction.

Nous retrouvons, dans l'étude de la fibre musculaire, les notions précédemment développées pour la cellule en général, à cette distinction près que, élément dont la finalité est de se contracter, ce qu'elle réalise par l'association de l'actine et de la myosine, il faut ajouter aux données précédentes que *cette association apparaît avec la dépolarisation, la dissociation avec la repolarisation* (*Fig.* 35).

Ainsi, l'union de l'actine et de la myosine est liée au départ du K^+ de la cellule et inversement le relâchement musculaire dépend de la richesse de la fibre en K^+. L'entrée de l'ion Na^+ précède la sortie de l'ion K^+ et se trouve contemporaine de la branche ascendante du potentiel d'action.

La théorie de Fleckenstein rend actuellement le mieux compte, semble-t-il, des faits observés. Elle répond aux constatations faites sur le muscle en place, in vivo, baignant dans le liquide extracellulaire, par Laborit, grâce à l'étude de l'excitabilité neuro-musculaire et des bilans ioniques. D'après cette théorie, le seul échange cationique contemporain du potentiel d'action est générateur d'énergie utilisable en travail mécanique. C'est le retour des gradients cationiques à leur valeur d'origine qui nécessite la mise en jeu du travail métabolique. Ce retour assure la dissociation de l'actine et de la myosine, la

reconstitution du potentiel de repos, la réapparition du tonus de base. Toutes les théories précédemment envisagées concernant la reconstitution du potentiel de repos sont applicables ici, de même que la synthèse que nous en avons faite (voir p. 119 et 126).

On comprend ainsi l'importance prise par les gradients cationiques aussi bien dans les phénomènes physiologiques de la contraction musculaire que dans les phénomènes physiopathologiques. L'inexcitabilité musculaire peut en effet apparaître, comme pour toute cellule, dans deux circonstances opposées :

— Par surcharge ionique, potassique en particulier. C'est le cas de certaines paralysies périodiques familiales (Coirault).

— Par déplétion potassique et épuisement, c'est le cas de la fatigue.

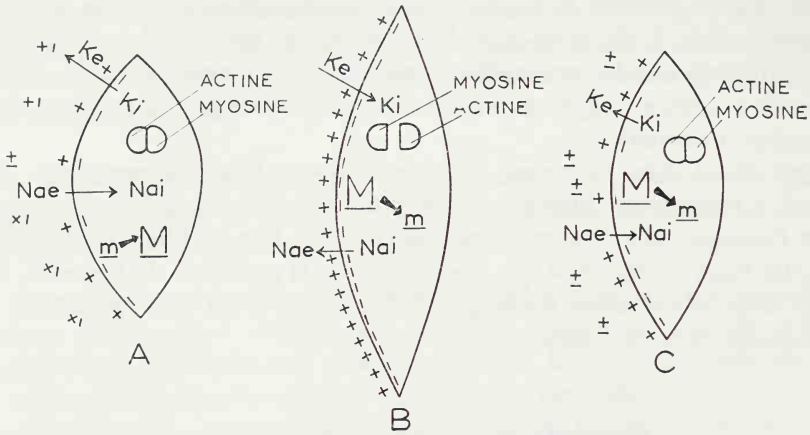


FIG. 35. — *Hypothèse interprétative de l'automatisme cardiaque.*

A, Membrane dépolarisée. Sortie de K*i*, entrée de N*ae*. Association actine-myosine. Tonus augmenté. *Systole.* Perméabilité de membrane augmentée. *Métabolisme croît* = *m* → M; B, L'accroissement métabolique a réintégré le K*e* en K*i*, extrudé le N*ae* : d'où repolarisation membranaire et dissociation de l'actine et de la myosine. *Diastole.* Mais repolarisation → diminution des échanges → *Métabolisme décroît* = M → *m*; C, La diminution du métabolisme permet la dépolarisation en fuite K, rentrée sodium → cycle recommence.

L'un et l'autre cas sont évidemment commandés par des perturbations métaboliques plus ou moins réversibles.

Enfin, les *hormones* en général, cortico-surrénales en particulier, par leur action sur les processus métaboliques cellulaires et les échanges cationiques transmembranaires, peuvent influencer le *tonus musculaire.* L'insuline en favorisant les phénomènes métaboliques et les phosphorylations, facilite la rentrée du K^+, la repolarisation et la diminution du tonus. En ce qui concerne ce dernier, on conçoit qu'en dehors des variations rapides accompagnant les variations du potentiel d'action, sa valeur peut varier et se maintenir ensuite à un niveau stable (steady state) en liaison avec le niveau d'autorégulation cellulaire, c'est-à-dire le métabolisme, le potentiel de membrane et la charge ionique, potassique en particulier, intracellulaire.

LE MUSCLE LISSE (OU VISCÉRAL)

Morphologiquement, le muscle lisse est constitué de cellules allongées et minces contenant un seul noyau. Les fibrilles sont également présentes. Ces cellules constituent la musculature des parois des viscères creux par exemple où elles s'associent en couches à orientation circulaire ou longitudinale. Les couches longitudinales racourcissent l'organe, les couches circulaires le rétrécissent.

Un caractère frappant est l'existence, dans les muscles lisses des parois digestives, de contractions rythmiques. La tendance à se contracter paraît inhérente à ces cellules. C'est l'activité « myogène ». Elle est à l'origine du péristaltisme intestinal. Précédant la contraction, un potentiel d'action peut être enregistré et après qu'un segment intestinal s'est contracté, l'onde de dépolarisation excite un autre segment provoquant sa contraction et ainsi de suite. Bien avant que la première onde ait terminé sa course, une seconde a déjà pris naissance. (Bayliss et Starling, Alvarez.)

Que ces contractions puissent apparaître spontanément n'interdit pas leur contrôle à l'état physiologique par le système nerveux végétatif. Le muscle lisse possède deux innervations qui sont antagonistes, l'une excitatrice, l'autre inhibitrice. Le temps, pour qu'une contraction prenne naissance, puis que le muscle se relâche, est de plusieurs secondes. Mais la période réfractaire est relativement courte, si bien qu'un petit nombre d'influx suffit à maintenir un état de contraction stable. Les muscles lisses ont une sensibilité assez faible aux stimuli, comparée à celle des muscles squelettiques. Ils ont des chronaxies très élevées comparées à celles de ces derniers. Mais ils sont extrêmement sensibles aux variations du pH, l'abaissement de ce dernier provoquant les contractions, augmentant le tonus et le rythme. Ils sont sensibles aux actions hormonales. L'adrénaline les inhibe, l'acétylcholine les excite. Les hormones sexuelles ont une action contractile puissante sur le muscle utérin. Le réchauffement provoque la relaxation des muscles lisses, le refroidissement leur contraction.

Par ailleurs, les processus physico-chimiques paraissent identiques à ceux décrits pour le muscle strié, de même que les processus bioélectrogénétiques. Nous aurons à envisager le cas particulier de la fibre musculaire lisse des vaisseaux.

LA FIBRE CARDIAQUE

La structure du myocarde est intermédiaire entre le muscle squelettique et le muscle lisse. Bien que répondant aux lois générales de la contraction musculaire, il présente certaines particularités qu'il est important de préciser.

HISTOLOGIQUEMENT, la structure du cœur comprend des myofibrilles, agents de la contraction, des sarcosomes supports d'enzymes, des ultrafibrilles au rôle encore mystérieux. Il est difficile de maintenir la notion de syncitium

des classiques, car le microscope électronique révèle l'individualité de la fibre myocardique dont l'unité cellulaire possède un noyau près de son centre. Mais c'est un pseudo-syncitium car on ne voit pas de sarcolemne et les fibres proches paraissent s'unir par des ponts protoplasmiques.

Biochimiquement, sa composition est voisine de celle du muscle strié. On y trouve des protéines, albumines, globulines, de la myosine et de l'actine susceptibles d'être réunies en actomyosine. Les membranes cellulaires sont constituées par des protéines et des acides gras. On trouve également dans la cellule myocardique de la créatinine, du phosphagène, de l'A. T. P., du potassium. Il y a moins de K^+ que dans le muscle strié, le rapport $\frac{[Ki]}{[Ke]}$ est de 30 environ au lieu de 50 pour le muscle strié. Il y aurait plus de créatine, de phosphagène, d'A. T. P. et de K^+ dans le ventricule gauche et plus de Na^+ dans les oreillettes.

Physiologiquement on peut considérer globalement que l'énergie nécessaire à la contraction est liée au gradient cationique et que le rétablissement de ce gradient après dépolarisation systolique est possible, grâce à l'énergie de l'A. T. P. dont la resynthèse exige l'aérobiose et le fonctionnement du cycle de Krebs : c'est le travail de la diastole.

Tout ce que nous avons écrit au sujet du muscle strié est à rappeler ici :

Gradients cationiques. — Notons cependant que la contraction de la fibre myocardique est d'autant plus active que le départ de l'ion K est plus important. Ce fait permet d'expliquer le phénomène de Bowdicht longtemps incompréhensible (voir p. 211).

S'il faut tenir compte du rapport $\frac{[Ki]}{[Ke]}$, la concentration totale en ions est également importante (Stephen Hajdu et Szent-Gyorgyi). Le CO^2 en particulier arrête totalement l'activité rythmique de l'oreillette isolée. Or, l'addition au bain d'acétazolamide interdit cette inhibition (Laborit et coll.

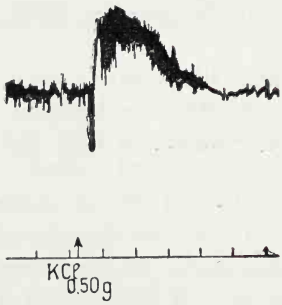


Fig. 36. — *Injection de KCl n'ayant pas provoqué de fibrillation.* Augmentation importante du tonus cardio-vasculaire par diminution du rapport *Ki/Ke*.

1959). Il est probable que c'est en inhibant la carboanhydrase qui dans la cellule myocardique permet l'augmentation de $[CO^3Hi]$ alors que le CO^2 est facilement tamponné dans le milieu extracellulaire. L'action repolarisante du glucose hypertonique et de l'insuline sur la fibre myocardique est sans doute liée également à l'accroissement des processus métaboliques aboutissant à l'augmentation de $[CO^3Hi]$ et de [Ki] (Laborit).

L'action diphasique de l'injection de *potassium* sur le myocarde (action paradoxale) peut s'interpréter par l'augmentation première de [Ke] provoquant la dépolarisation et la fibrillation. Mais l'atonie secondaire (hâtée par l'adjonction de glucose hypertonique et d'insuline) est vraisemblable-

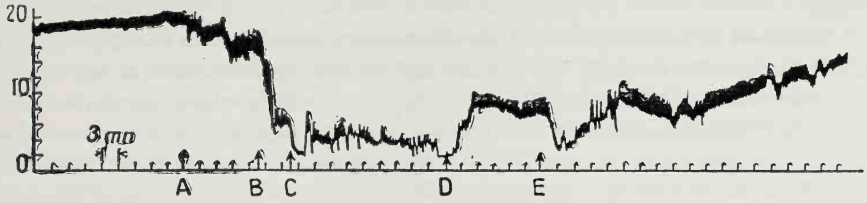


FIG. 37. — *Enregistrement de la pression carotidienne chez le chien* (20 kg).

A, Ouverture thoracique. Respiration contrôlée; B, Injection de 500 mg de KCl; C, Fibrillation ventriculaire; C à D, Massage; D, Choc électrique; Reprise de l'automatisme cardiaque; E, Nouvelle injection de 500 mg de KCl par voie intraveineuse rapide. Pas de fibrillation.

ment en rapport avec le passage du K^+ du milieu extracellulaire dans le protoplasme (augmentation de [Ki] et surpolarisation). Un choc électrique sur cette fibre surpolarisée est alors capable, par une dépolarisation contrôlée, de rétablir une polarisation moyenne, un rapport $\frac{[Ki]}{[Ke]}$ normal et la reprise de l'automatisme (Laborit et Huguenard 1956). (*Fig.* 36 et 37.)

Processus métaboliques. — Le myocarde consomme surtout de *l'oxygène* et des hydrates de carbone. Il est particulièrement riche en cytochromes. Le potentiel d'action diminue en milieu privé de glucose. Le cycle de Krebs permet la reconstitution des réserves en A. T. P. Mais les travaux de Bing ont montré que l'oxydation du glucose n'était pas exclusive et qu'elle n'intervenait que pour 35 % de l'utilisation d'O^2 par le myocarde (celle de l'acide lactique et pyruvique pour 50 %).

Les graisses et les protéines peuvent prendre part au cycle de Krebs grâce à l'acétyl coenzyme A. Ce qui explique qu'à l'état de jeûne le myocarde utilise parfaitement les acides gras, les corps cétoniques et les amino-acides (Bing).

Le métabolisme anaérobie strict, étant donnée l'activité continuelle du myocarde, ne peut fournir une énergie suffisante que quelques instants seulement.

Nous étudierons plus tard (voir p. 218) les relations entre les phénomènes métaboliques et l'électrogénèse myocardique.

APPENDICE

Il est évident que tout ce que nous avons exposé concernant l'excitabilité cellulaire en général est entièrement valable pour le nerf, le muscle strié ou lisse, le muscle cardiaque, et que nous n'avons, aux différents paragraphes concernant ces structures spécialisées, fait que signaler les particularités structurales ou fonctionnelles qui les caractérisent.

1° Nous voudrions ajouter quelques mots concernant l'exploration électrique du nerf et du muscle et l'établissement des courbes d'excitabilité intensité-durée. Nous ne reprendrons

pas une discussion autour de la légitimité de l'établissement de telles courbes en clinique et les précautions techniques à mettre en œuvre. Avec un recul suffisant, dans des mains nombreuses, ces techniques ont montré qu'elles fournissaient des renseignements utilisables avec profit. Plus que dans l'établissement d'une courbe isolée, c'est dans les variations des caractères de cette courbe dans le temps et sur un même sujet que réside l'intérêt de la courbe d'E. N. M. en clinique.

Cet intérêt est lié au fait qu'elle permet de prendre connaissance de l'équilibre normal ou perturbé existant entre l'élément exploré, envisagé comme représentant de la collectivité cellulaire, et le milieu intérieur dans lequel il baigne et qui est commun aux autres éléments cellulaires de l'organisme (Laborit). Cette notion neuve est logique, si l'on se souvient que le gradient de concentrations ioniques entre le milieu extra- et intracellulaire règle la valeur du potentiel de membrane, qui règle, à l'intérieur de certaines limites, l'intensité métabolique. Si l'on se souvient qu'un élément surpolarisé ou gravement dépolarisé est inexcitable et que toute repolarisation ou accroissement de la polarisation exige un accroissement des processus métaboliques, qui s'accompagnent d'hyperexcitabilité momentanée.

Il en résulte que la recherche de l'excitabilité fournit non seulement un aperçu diagnostique sur un état métabolique, mais permet encore d'orienter la thérapeutique, la thérapeutique hydro-ionique et métabolique en particulier.

2° En ce qui concerne l'automatisme cardiaque, le concept de l'autorégulation cellulaire (Laborit) est le seul à nous fournir une interprétation cohérente de l'automatisme (voir p. 124) sans faire appel à une propriété ésotérique de la fibre cardiaque comme dans la théorie myogénique. En effet, nous avons vu que l'association de l'actine et de la myosine dépend de la richesse en K^+ du milieu où baignent ces protéines. Un milieu riche en ions K^+ facilitant la dissociation, donc la relaxation musculaire, un milieu pauvre en K^+ facilitant l'association en actomyosine, et la contraction.

Or, les variations de la concentration protoplasmique en ions K^+ varient avec la valeur du potentiel de membrane, ces ions quittant la cellule qui se dépolarise, la réintégrant au cours de la repolarisation.

Mais polarisation et dépolarisation règlent l'intensité des processus métaboliques par le truchement des variations inverses de la perméabilité membranaire, et par rétroaction négative, les processus métaboliques règlent le potentiel de membrane. Cette régulation va donc commander rythmiquement l'association et la dissociation de l'actine et de la myosine et par voie de conséquence la contraction et la relaxation de la fibre cardiaque (*Fig.* 35).

En poussant encore plus loin l'exploration des faits connus nous devons rappeler que l'association en actomyosine exige une certaine concentration en A. T. P. Or, la synthèse de ce dernier résultant des processus oxydatifs, c'est à la fin de la période de repolarisation que la charge en A. T. P. intracellulaire sera maxima et capable vraisemblablement de déclencher la contraction et la dépolarisation qui lui est liée. La perméabilité membranaire augmente alors, l'intensité des processus oxydatifs en découle, le potassium extrudé fait retour au protoplasme, les réserves d'A. T. P. se reconstituant jusqu'au moment où les phénomènes précédents se déclenchent à nouveau, car du fait de la repolarisation, de la diminution de la perméabilité, et donc des échanges et du métabolisme, le potentiel de membrane ne peut plus s'accroître et un nouveau cycle recommence.

Dans une telle hypothèse, le chimisme du *milieu extracellulaire* est important à considérer, car de lui dépendra en partie le tonus de base de la fibre, sa polarisation moyenne. Le facteur concentration en ions Hydrogène du milieu extracellulaire est prédominant. Il en est de même de la concentration en certains ions (Na^+, K^+, Ca^{++}) capables d'influencer les processus métaboliques, de s'unir à l'A. T. P. ou de perturber la perméabilité membranaire.

Quant à l'*action neurogène* qui intervient probablement de façon prédominante par la libération de médiateurs chimiques, elle ne fait, dans cette conception, que réaliser un servomécanisme, une commande extérieure à un système lui-même déjà autorégulé. Nous aurons à revenir sur ces notions plus tard (p. 254).

3° Un dernier point mérite réflexion : pourquoi le cœur, spécialement, fournit-il un exemple d'autorégulation de ses contractions rythmiques? On peut admettre que tout élément excitable est doué d'automatisme. Lapicque a fait remarquer que si l'on suit le développement de l'œuf de poule on voit apparaître avant toute organisation le « pulsum saliens » qui se contracte régulièrement et automatiquement. Aucune excitation ne vient du dehors maintenir ou mettre en train ce mouvement rythmique. Après la naissance, le nœud sinusal conserve cette automaticité. Il en est de même des centres respiratoires. Et il ne peut en être autrement si nous admettons que la seule interprétation logique du maintien de la structure vivante dans le milieu qui l'entoure est l'interprétation cybernétique. Wintreberg d'ailleurs, étudiant le développement des poissons cartilagineux, constate que chez l'embryon les muscles sont animés de mouvements rythmiques bien que dépourvus de nerfs.

Il est probable que la différenciation de structure et de fonction rend par la suite moins apparente cette périodicité rythmique du fonctionnement cellulaire. Fessard a montré que le déclenchement d'une activité rythmique était la réponse fréquente du nerf à l'excitation électrique. Monnier et Laget ont montré que l'amortissement de cette activité rythmique était en partie lié au potentiel de membrane et que la diminution de celui-ci diminuait l'amortissement, pouvant conduire jusqu'à l'apparition de l'activité rythmique spontanée. Le Ca^+ augmente l'amortissement et c'est un imperméabilisant membranaire. Enfin, Lorente de No a mis en évidence un phénomène d'hyperpolarisation du nerf par l'introduction d'O_2 à son contact après une anoxie poussée bien qu'encore réversible. Il est probable que l'hyperpolarisation post-anoxique résulte de l'hyperactivité métabolique secondaire à la forte dépolarisation consécutive à l'anoxie réversible.

Bibliographie

Agressologie. — 1958 et 1959, 2 vol. Cycle de conférences, S. P. E. I., éd. Paris.

Aubert X. et Hamoir G. — 1956. Structure et physiologie du muscle strié. Rapports au 24e Congrès des Physiologistes de langue française in *Jour. de Physiol.* (*Paris*), 48-105-206.

Bremer. — 1932. Le tonus musculaire. *Ergebn. d. Physiol.*, 34-678.

P. Chauchard. — 1959. Importance de l'explicitation du Temps d'excitation dans les mesures d'excitabilité. *La Presse Médicale*, 38-1498-1500.

Electrophysiologie. — 1949. *Colloque international du C. N. R. S.*, Paris.

Fessard. — 1955. *Ultrastructures et fonctions du neurone. Problèmes de structures.* Masson et Cie, éd.

Fleckenstein A. — 1956. Elementarprozesse der muskelkrontraktion, in *Ergebnisse der Medizinischen Grundlague forschung.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Arthur C. Giese. — 1957. *Cell physiology*, 1 vol., W. B. Saunders Company, London.

Harold A. Harper. — 1959. *Review of physiological chemistry.* 7e éd. Lange Medical Publications, Los Altos, California.

Hartree et Hill. — 1922. *J. Physiol.* (*London*), 56-367.

L. Hirt et J. Stolkowski. — 1955. *Biologie cellulaire*, 1 vol. Presses Universitaires de France, Paris.

Hodgkin A. L. et Katz B. — 1949. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J. physiol.* (*London*), 108-37.

Hodgkin A. L. et Huxley A. F. — 1945. Resting and action potentials in single nerve fibers. *J. Physiol.* (*London*), 104-176.

Laborit H. et G. — 1956. *Excitabilité neuro-musculaire et équilibre ionique.* 1 vol. Masson et Cie éd.

Laborit H., Coirault R. et Guiot G. — 1957. L'excitabilité neuro-musculaire. *La Presse Médicale*, 25-571-573.

H. Laborit et coll. — 1960. Introduction à l'étude des antioxydants et des structures à électrons célibataires en biologie (1ere et 2eme parties) *Agressologie* n° 2 pp. 61-80 et 133-156. S. P. E. I. Paris. éd.

LAPICQUE L. — 1926. *L'excitabilité en fonction du temps.* 1 vol. Presses universitaires de France, Paris.

LING G. — 1957. Fixed charge hypothesis for a key mechanism in change of Na-K permeability during excitation. *Fed. Proc.*, 16-81.

Mécanisme de la narcose. — 1951. *Colloque international du C. N. R. S.* Paris.

MONNIER A. M. — *Actualités neuro-physiologiques* 1959. Première série, Masson et Cie, éd.

J. H. QUASTEL. — 1955. Biochemical aspects of narcotic action. *Soc. of Biol. Chem. India*, pp. 97-106 et Rapport au 3e *Congrès international de Biochimie*, Bruxelles, 1955.

SZENT-GYORGYI. — 1955. *General views on the chemistry of muscle contraction.* Ad. Cardiologyl. S. Karger, Basel-New York, 1 vol.

VERZAR. — 1943. *Theorie der muskelkontraktion.* Basel : Benno Schwabe.

CHAPITRE III

DE LA CELLULE A L'ORGANISME. PLAN GÉNÉRAL

Nous venons d'envisager l'organisation de la matière vivante à partir de la matière inorganisée, nous avons vu le mécanisme des échanges entre elles, et étudié l'élément de base des organismes complexes : la cellule.

Nous savons que la cellule ne maintient son organisation complexe dans le milieu moins complexe où elle baigne qu'en ionisant la molécule d'Hydrogène, qu'elle arrache à des substrats déjà hautement organisés. Ceux-ci lui sont fournis par les règnes animal et végétal. Nous savons que la source de toute énergie vivante est l'énergie photonique solaire qui permet la formation de molécules complexes, grâce à l'effecteur chlorophyllien à partir d'éléments simples : C. H. O. N.

La physiologie humaine, que nous abordons maintenant, est l'intégration de la physiologie cellulaire que nous quittons, dans une physiologie d'organisme, de même que la biochimie moléculaire s'est déjà intégrée dans la physiologie cellulaire.

De même que l'organisation cellulaire a permis la protection et le maintien d'une organisation moléculaire complexe en perpétuel remaniement (turnover), l'organisation organique permettra le maintien de l'organisation cellulaire. Mais, en retour, cette dernière est indispensable à la survie de l'organisme au sein de l'environnement. Cette double régulation rend toute description physiologique ardue, tout devant être dit et décrit à la fois, puisque chaque organe, chaque tissu, participe à un fonctionnement d'ensemble, lequel permet le fonctionnement de chaque élément séparé.

C'est pourquoi nous avons choisi comme thème de description celui nous paraissant le plus logique : le cheminement et le devenir de la molécule d'Hydrogène dans l'organisme.

Cette molécule d'Hydrogène, liée aux substrats pénètre dans l'organisme par les voies digestives. Elle est souvent mise en réserve dans certains organes comme le foie, et libérée ensuite suivant les besoins des métabolismes cellulaires (*Fig.* 38).

Les cellules capteront ces substrats dans le milieu où elles baignent : le milieu intérieur, c'est-à-dire le milieu extracellulaire.

Mais entre le milieu extérieur d'où ils tirent leur origine et le milieu extracellulaire au contact de chaque cellule, un système de transport doit exister. C'est le système cardio-vasculaire.

Ces substrats nous le savons, ayant pénétré dans la cellule, en sortiront sous une forme dégradée qui, en aérobiose, sera essentiellement constituée par le CO^2 et H^2O.

Pour que ces produits du métabolisme apparaissent, nous savons également la nécessité de la présence de l'oxygène, accepteur d'électrons et secondairement d'ions H^+. Le système cardio-vasculaire assurera donc aussi le transport de l'O^2 des poumons aux cellules en mobilisant le milieu intérieur.

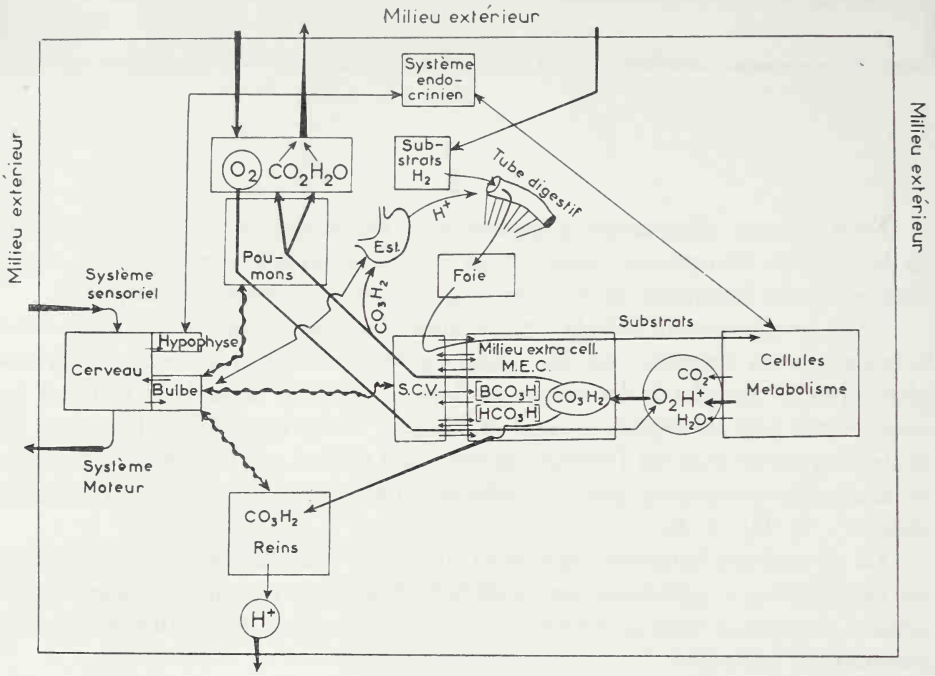


Fig. 38.

C'est encore grâce à cette mobilisation, mais s'effectuant en sens inverse, des cellules vers les poumons, que CO^2 et H^2O pourront être rejetés hors de l'organisme et que le maintien de la concentration en ions H^+ du milieu intérieur sera assurée de façon rapide.

Mais la continuelle rénovation de la matière vivante, même en aérobiose, aboutit à la libération d'ions H^+ liés à des anions organiques plus dissociés que le CO^3H^2, et que les poumons sont incapables d'expulser. Les reins y parviendront.

Pour que le travail métabolique soit coordonné en vue du maintien de l'équilibre de l'organisme au sein de l'environnement, deux conditions sont nécessaires.

La première est qu'il existe une synergie d'action entre tous les systèmes assurant l'apport des molécules d'hydrogène aux cellules, leur mobilisation, celle des ions hydrogènes et l'expulsion extraorganique de ces derniers.

La seconde est que l'organisme, entité vis-à-vis du milieu extérieur, coordonne le fonctionnement des unités cellulaires de façon à assurer sa survie, à laquelle est évidemment liée celle des cellules qui le composent.

En résumé, le métabolisme cellulaire aura deux finalités apparentes, qui se résolvent finalement en une seule.

L'une sera de maintenir l'équilibre entre l'absorption de molécules d'Hydrogène, l'ionisation de ces molécules, et le rejet hors de l'organisme des ions H^+. Mais cette finalité n'est réalisable que par l'autre, à savoir que l'organisme entier, libre d'agir sur le milieu extérieur, puisse contrôler les caractéristiques de ce dernier et ses rapports avec lui de façon à assurer le maintien des conditions de vie des cellules qui le composent.

C'est, en fait, ce qui est classiquement décrit sous les termes de « vie végétative » et « vie de relation ». Mais nous concevons que la véritable efficacité pour un organisme complexe est plus simplement le maintien de sa structure et de son organisation à chaque échelon de complexité de cette organisation, moléculaire, cellulaire et organique. Il est donc fallacieux d'envisager une vie « végétative » physiologique, au sein d'un milieu à caractéristiques variables, sans une vie de « relation » entre l'organisme et le milieu extérieur. De même que cette dernière est difficilement imaginable sans une vie végétative harmonisant les métabolismes cellulaires au gré des exigences des variations, dans certaines limites, du milieu extérieur.

La synergie entre les activités cellulaires est réalisée grâce encore au système vaso-moteur, qui maintient la constance des conditions de vie cellulaires par la mobilisation du milieu intérieur entre les cellules et les émonctoires et son renouvellement. Grâce aussi au *système nerveux* dit *végétatif* qui règle la vasomotricité et les ajustements cardio-vasculaires de façon rapide. Les retards d'efficacité de son action sont compensés, dans certaines limites, grâce aux systèmes tampons du milieu extracellulaire.

La synergie intercellulaire est aussi gouvernée par un autre système de corrélation, *le système endocrinien*, qui intervient sur l'intensité et l'orientation des processus métaboliques. Les rapports entre l'individu et le milieu extérieur dont dépendent les conditions de vie dans le milieu intérieur, les conditions de vie cellulaire en définitive (approvisionnement en substrats, en oxygène, élimination des déchets et hydratation) sont assurés par le *système neuro-musculaire*.

Finalement tout l'édifice, dans ses rapports avec le milieu extérieur, est maintenu en équilibre avec ce dernier par le fonctionnement du *système nerveux central*, qui aboutit chez l'homme à un comportement conscient. On conçoit dès lors qu'à la limite de la physiologie, les réactions organiques de l'individu aboutissent au maintien d'un approvisionnement préférentiel de l'étage encéphalique aux dépens d'organes moins immédiatement indispensables, puisque c'est grâce au fonctionnement conservé du cerveau que l'entité organique adoptera le comportement le plus apte à maintenir, à l'égard de l'environnement, des conditions de vie favorables à la survie de la colonie cellulaire qu'elle constitue.

Voici, très brièvement schématisé, le cadre à l'intérieur duquel nous voulons bâtir cet essai de physiologie corrélative. Puisque nous avons commencé cette étude par la cellule, c'est d'elle que nous partirons en envisageant maintenant le milieu qui est commun à toutes, celui où elles baignent : *le milieu intérieur*. Nous en étudierons les différents compartiments et la com-

position. Nous envisagerons les variations biochimiques qui résultent du fait que les *déchets* du métabolisme cellulaire risquent continuellement d'en augmenter la concentration en ions H^+ et comment s'opère la régulation du pH. Nous étudierons ensuite le *système cardio-vasculaire* mobilisateur du milieu intérieur. Puis le fonctionnement des *émonctoires* : poumons et reins.

Puis, nous envisagerons les fonctions de nutrition et comment la molécule d'hydrogène parvient à l'étage cellulaire en partant du milieu extérieur. (Absorption Intestinale, fonctions hépatiques).

Nous étudierons ensuite les systèmes de corrélation : système nerveux et système endocrinien.

Nous envisagerons enfin le système neuro-musculaire et les systèmes d'informations de l'entité organique, les organes des sens, ce qui nous permettra d'envisager le comportement de l'individu dans le milieu : posture, mouvement volontaire, réflexe conditionnel, parole et langage. C'est alors seulement que nous pourrons étudier le métabolisme global des substrats et le maintien de la constance du milieu intérieur en *matériaux nutritifs*. De même que l'équilibre acide-base et hydro-minéral dépendent essentiellement du fonctionnement cellulaire, facteur positif, et de celui des émonctoires, facteur négatif, de même la régulation de la glycémie, de la lipidémie et de la protéinémie, dépendent de l'approvisionnement et de la mise en circulation des réserves, facteur positif, et de l'utilisation cellulaire, facteur négatif.

Or, si l'utilisation, ainsi que la mobilisation des matériaux nutritifs dépendent du comportement de l'organisme entier à l'égard de l'ambiance, elles en dépendent par l'intermédiaire de facteurs nerveux et de facteurs endocriniens. Nous ne pourrons donc étudier l'homéostasie de l'apport nutritif à la cellule qu'après avoir étudié ces différents systèmes, alors que dans le sens cellules $\longrightarrow$ émonctoires, leur intervention, bien qu'importante est beaucoup moins prédominante. La Figure 38 résume ce plan général.

Dans l'ensemble on comprend combien la notion d'évolution est inséparable de toute étude physiologique d'un organisme complexe. En effet, le milieu intérieur qui n'est en définitive que le vestige de l'océan primitif où baignaient les premières cellules vivantes, est devenu aujourd'hui le matelas liquide qui sépare la vie cellulaire du milieu extérieur. Cette vie cellulaire est restée l'élément essentiel autour duquel doit se bâtir la physiologie humaine, et tous les fonctionnements de systèmes et d'organes ne concourent qu'à maintenir un certain rapport entre le milieu protoplasmique et le milieu intérieur. Or, pour réaliser cette régulation indispensable à la vie de chaque élément cellulaire, chaque élément cellulaire s'est spécialisé au sein d'une organisation communautaire où le but de l'ensemble est le même que celui de chaque individu : survivre.

Mais, peut-être bientôt, devrons-nous construire la physiologie humaine autour de la physiologie mitochondriale.

CHAPITRE IV

LE MILIEU EXTRACELLULAIRE OU MILIEU INTÉRIEUR

Nos cellules baignent dans un *liquide interstitiel*, vestige d'un Océan primitif. Claude Bernard appela milieu intérieur toute la masse liquidienne extracellulaire, comprenant non seulement le plasma interstitiel ou liquide des espaces lacunaires, seul vrai milieu intérieur en réalité, mais aussi la lymphe vasculaire, et le sang dont seul le plasma peut être considéré comme appartenant au milieu intérieur puisque ses éléments figurés sont cellulaires. Le sang est la partie la plus intéressante, car circulant rapidement il met en relation les cellules et le milieu extérieur. Nous ajouterons à ces liquides le liquide céphalo-rachidien, l'humeur aqueuse et les liquides des séreuses.

On répète que l'organisme est essentiellement formé d'eau qui constitue les deux tiers de son poids chez l'adulte. Mais une distinction essentielle, répétons-le, actuellement s'impose entre l'eau extracellulaire, eau de solvatation à fort pouvoir ionisant du fait de sa constitution en dipoles, et l'eau intracellulaire, structurée, favorisant l'existence des radicaux libres et des réactions enzymatiques. N'est-il pas curieux de constater que les oxydations intracellulaires ne sont que des déshydrogénations le plus souvent et que l'oxygène activé ne peut s'unir à l'H^+ pour donner de l'eau que dans les parties les plus superficielles de la cellule?

C'est avec les liquides des espaces lacunaires que la cellule sera directement en contact. Ce sont eux que nous étudierons d'abord.

Nous dirons ensuite un mot de cette voie de dérivation que constitue *la lymphe vasculaire*.

Puis nous étudierons ensuite la partie circulante des liquides extracellulaires, *le sang*. Nous en verrons la composition, le rôle qu'il joue dans le transport de l'oxygène des poumons aux cellules, de l'hydrogène des cellules aux émonctoires. Nous étudierons l'équilibre de sa concentration en ions H^+ ou équilibre acide-base et, lié à celui-ci, son équilibre hydrominéral.

Le chapitre suivant pourra alors être consacré aux mécanismes assurant la mobilisation de ce liquide extravasculaire avec l'étude du système cardiovasculaire.

I. — LE LIQUIDE DES ESPACES LACUNAIRES OU LYMPHE INTERSTITIELLE

Le plasma sanguin et le liquide interstitiel présentent entre eux des échanges incessants dont nous envisagerons le mécanisme. Leur composition est assez comparable en ce qui concerne les cristalloïdes mais elle est différente dans leur teneur en colloïdes. Le plasma est légèrement plus riche en protéines que le liquide interstitiel (16 mEq/L de plus) et un peu moins riche en anions Cl^-. La pression osmotique du plasma est de deux milliosmoles plus élevée que celle du liquide interstitiel.

De toute façon, ce qui les distingue l'un et l'autre du milieu intracellulaire, c'est qu'ils sont chlorurés sodiques et que leur eau est une eau de solvatation en dipoles. On compte 3,20 g en moyenne de Na par litre de liquide extracellulaire, soit 140 mEq/L contre 32 dans le milieu intracellulaire, soit une concentration 4 à 5 fois plus forte. Au contraire, la concentration en K^+ du milieu intracellulaire est 25 fois plus grande que celle du liquide interstitiel : 90 mEq/Kg pour la cellule contre 5 mEq/L pour le liquide interstitiel. Nous ne reviendrons pas sur l'explication à donner de cette différence de concentration ionique (voir p. 15 et 119).

On a souvent tenté de mesurer le volume des liquides répartis dans les espaces lacunaires et certaines méthodes d'exploration sont journellement utilisées. Elles sont basées sur le principe de l'injection d'une quantité connue d'un « traceur » dans le torrent circulatoire et la mesure de sa concentration finale après un temps de diffusion déterminé.

Le « traceur » est un corps qui se comporte comme un élément physiologique normal, soit parce qu'il en possède les mêmes propriétés chimiques (c'est le cas des isotopes dont seule la charge du noyau est différente), soit parce que, c'est le cas des colorants tels que bleu Evans et bleu de Chicago, bien différents des protéines sériques, comme elles il ne peut franchir les endothéliums vasculaires.

Mais les compartiments hydriques comme l'espace circulant ou l'espace extracellulaire ne sont pas strictement isolés des espaces intracellulaires, sans quoi la vie serait impossible, faute d'échanges entre la cellule et l'environnement.

Il en résulte que le traceur s'échange avec son homologue intracellulaire, avec une certaine vitesse conditionnée par de multiples causes, métaboliques en particulier, ce qui rend la mesure assez grossière. L'analyse mathématique des courbes de diffusion fournit certes des renseignements utiles, mais ne peut prétendre à donner la valeur exacte du compartiment envisagé. Il suffit pour s'en convaincre de constater que, suivant la méthode utilisée, la détermination de l'eau extracellulaire totale donne des chiffres qui vont de 16 p. 100 du poids corporel à 25 p. 100.

C'est grâce au fonctionnement du *système artériolo-capillaire* (voir p. 205) que les échanges entre le liquide des espaces lacunaires et le sang peuvent s'effectuer.

II. — LA LYMPHE VASCULAIRE

L'origine du système lymphatique se trouve constituée par des vaisseaux en culs-de-sac plongeant dans les espaces interstitiels. Ils paraissent réguler le volume liquidien de ces espaces lorsque, pour des causes variées, l'orientation des échanges entre eux et le sang aboutit à une surcharge hydrique. Leurs cavités sans connexions directes avec les espaces lacunaires reçoivent alors, à la suite de la mise en jeu de phénomènes de perméabilité des cellules de leurs parois, le trop plein liquidien qui envahit les espaces interstitiels pour le conduire par une succession de canaux de calibre croissant, soit au canal thoracique qui débouche en définitive dans la veine sous-clavière gauche, soit à la grande veine lymphatique qui aboutit à la sous-clavière droite. La lymphe vasculaire qu'ils contiennent est riche en lymphocytes et grands mononucléaires. Leur trajet est interrompu par de nombreux ganglions lymphatiques. Les lymphatiques de l'intestin, dont l'origine siège dans les villosités intestinales, contiennent une lymphe spéciale, riche en graisses en période digestive, car l'absorption de la plus grande partie des graisses alimentaires se fait à leur niveau. D'où l'aspect blanchâtre qu'ils prennent alors.

III. — LE SANG

C'est la partie rapidement mobilisée des liquides extracellulaires. Grâce aux échanges incessants gouvernés par le système artériolo-capillaire entre le sang et les liquides interstitiels, les cellules sont mises en rapport avec le milieu extérieur pour y prendre leurs substrats métaboliques et l'oxygène, et y rejeter leurs déchets, ions H^+ en particulier.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Liquide visqueux qui, oxygéné dans les artères est rouge écarlate, moins oxygéné dans les veines est de couleur plus sombre. Sa densité se situe autour de 1 060. De réaction alcaline, son pH est très fixe, égal à 7,35. Sa concentration moléculaire mesurée par l'abaissement du point de congélation correspond à un $\Delta_t = -0^{\circ},56$. Son odeur est fade, un peu écœurante. Sa saveur salée.

La viscosité d'un liquide dépendant du frottement interne de ses particules, celle du sang est en relation avec sa concentration en éléments figurés. Elle est 4,7 fois celle de l'eau, celle-ci étant prise pour unité.

QUANTITÉ

On l'a calculée longtemps grâce à la dilution de traceurs à molécules suffisamment grosses pour diffuser lentement hors des vaisseaux, actuellement avec des isotopes marquant des hématies (radiofer ou radiophosphore). Un

compteur de Geiger permet ensuite de contrôler leur dilution. La masse totale de sang est en moyenne de 7 à 9 % du poids du corps, soit le 1/13 de ce poids pour l'homme et les animaux de taille moyenne. Pour l'homme, cette quantité est de 5 à 6 litres. Cette quantité varie avec les conditions physiologiques et physiopathologiques.

CONSTITUTION

Le sang se compose d'éléments figurés en suspension dans un liquide, le plasma. Les éléments figurés représentent environ 45 % de la masse du sang, le rapport constitue l'hématocrite. Il varie suivant la quantité de plasma en circulation ou celle des hématies.

a) *Les éléments figurés.*

Les globules rouges ou hématies ou érythrocytes

Ils apparaissent au microscope sous la forme de disques biconcaves, annelés chez les mammifères. La surface couverte par tous les G. R. peut être évaluée à 3 000 m². Le diamètre d'un G. R. est de 7,2 μ, légèrement plus grand dans le sang veineux que dans l'artériel. A l'état pathologique, la taille, la forme, sont parfois anormales, de même que l'épaisseur qui normalement ne dépasse pas 1,8 μ.

Leur nombre est, chez l'adulte normal, de 5,4 millions par millimètre cube.

Les hématies sont élastiques et se déforment, au cours de la traversée capillaire, de calibre parfois inférieur à leur diamètre.

Leur composition est pour un tiers d'eau. La partie solide est pour 90 à 95 % constituée d'hémoglobine. Le stroma contient des nucléoprotéines et des phospholipides, du cholestérol libre et estérifié. Le potassium est abondant dans les hématies humaines (20 fois plus que dans le plasma), le sodium dans d'autres espèces (chien). Il contient plus d'azote non protéique que le plasma. Il est perméable au glucose et aux anions (Cl^-).

Perméabilité. — Ils se comportent comme ayant une membrane hémi-perméable à l'égard des solutions salines. Cette hémi-perméabilité permet de chiffrer la résistance globulaire à l'hémolyse. Dans une solution isotonique (9/1 000 de ClNa), le G. R. reste intact. Dans une solution hypertonique il se déshydrate et diminue de volume. C'est l'inverse dans une solution hypotonique qui peut aboutir à l'hémolyse par éclatement du globule. Cette hémolyse, qui n'est pas immédiatement généralisée à tous les globules, commence avec les solutions à 4,4 ‰ de ClNa. Elle est totale dans une solution à 3,2 ‰.

Mais l'hémolyse peut être due à une destruction de la membrane globulaire comme sous l'action de certains sérums hétérologues ou de certains venins.

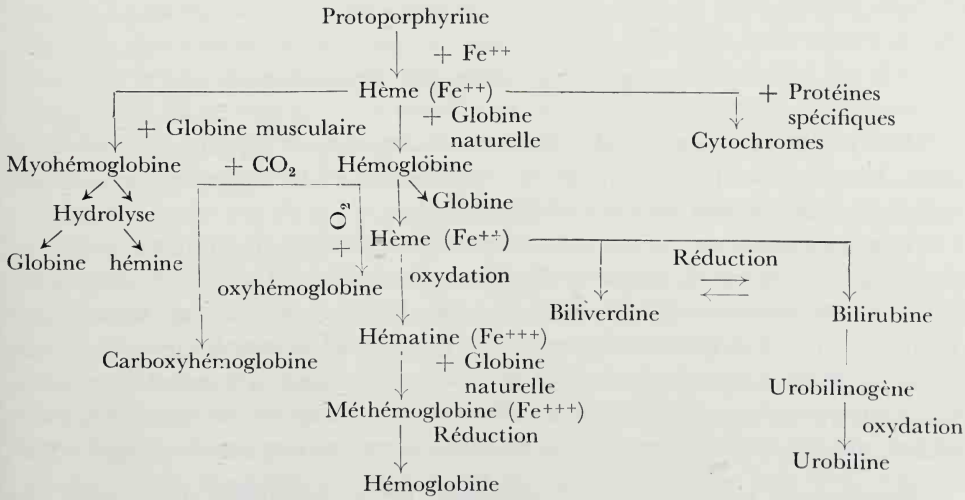
Bien que le globule rouge, cellule anucléée, présente des processus méta-

boliques réduits et qui vont en diminuant au cours de son existence, il se comporte pourtant comme une cellule vivante dont la composition protoplasmique, différente de la composition plasmatique, montre que sa perméabilité répond aux lois générales de perméabilité cellulaire. L'arrêt des processus métaboliques s'accompagne d'hémolyse et de fuite du K dans le plasma. L'entretien de ces processus métaboliques exige la présence de glucose comme substrat.

L'hémoglobine. — C'est le pigment respiratoire du sang qui participe au transport de l'oxygène et de l'anhydride carbonique, à la régulation de l'équilibre acide-base et donne naissance à la bilirubine. Le sang lui doit sa couleur rouge. C'est un chromoprotéide de poids moléculaire élevé, qui provient de la réunion d'une protéine (la globine) et d'un groupement prosthétique. Elle appartient au groupe des hèmes, pigment respiratoire le plus répandu chez les êtres vivants, dont le noyau est chez elle formé de quatre groupes pyrroliques (porphyrines). L'union de ces porphyrines avec des métaux Fe, Mg, Cu, etc... forme les métalloporphyrines. Les hèmes sont des ferroporphyrines. L'union de cet hème à la globine donne l'hémoglobine. Le fer y est à l'état ferreux (Fe^{++}). Quand le fer est ferrique (Fe^{+++}) il s'agit de l'hématine.

La chlorophylle, pigment respiratoire des végétaux, possède aussi un noyau tétrapyrollique, mais le métal est le magnésium. En présence de l'oxygène de l'air, l'hémoglobine (Hb) donne de l'oxyhémoglobine (HbO_2), combinaison réversible. En présence de CO, elle donne de la carboxyhémoglobine (HbCO) combinaison stable. En présence de CO_2 elle donne la carbohémoglobine. Nous verrons en réalité que le phénomène est plus complexe et qu'il s'agit de composés carbaminés. Enfin, avec certains oxydants ou réducteurs, elle donne de la méthémoglobine dans laquelle le fer, passé à l'état ferrique, la rend inapte à capter l'oxygène (HbOH).

Quant à son rôle dans la formation des pigments biliaires il peut être, semble-t-il, schématisé comme suit :



(d'après B. A. Houssay).

Cette formation de la *bilirubine* est possible dans le foie et dans les tissus. Il est possible que le système réticulo-histiocytaire intervienne dans sa formation aussi bien dans le foie que dans la rate et la moelle osseuse. On a distingué longtemps, à la suite de Van den Bergh, une bilirubine directe et une bilirubine indirecte réagissant différemment avec le réactif d'Erlich. Il semble actuellement préférable de parler de bilirubine libre et de bilirubine glycuroconjuguée. Cette glycuroconjugaison se faisant dans la cellule hépatique on trouve ce type de bilirubine en cas d'ictère par obstruction ou par hépatite où existe une « régurgitation ». Dans les ictères hémolytiques on trouve de la bilirubine libre quand le foie, débordé, ne peut plus en assurer la glycuroconjugaison (*Fig.* 79).

L'analyse *spectroscopique* permet de distinguer l'hémoglobine de certains de ses dérivés.

En clinique il est intéressant de connaître, d'une part le nombre de G. R. par millimètre cube de sang et d'autre part la richesse du sang en hémoglobine, richesse pour la détermination de laquelle les procédés chromométriques sont généralement suffisants. Le pourcentage d'Hb obtenu par rapport à sa valeur normale, divisé par le pourcentage de G. R. au millimètre cube par rapport à sa valeur normale, fournit la *valeur globulaire*.

La *vitesse de sédimentation* des globules rouges, qui dépend presque exclusivement de facteurs plasmatiques, présente également des variations pathologiques intéressantes à étudier en clinique.

Cytochromes. — Il est bon de noter que les cytochromes sont également des hémochromogènes, c'est-à-dire qu'ils résultent de la combinaison de l'hème avec des bases azotées. Découverts par Keilin, leur rôle dans les processus d'oxydoréduction a déjà été signalé (voir p. 108). Ils peuvent exister sous une forme oxydée ou réduite. Les tissus en sont particulièrement riches, d'autant plus que l'intensité de leurs processus respiratoires est plus grande.

L'hème existe enfin dans certains enzymes (Peroxydases et catalases).

Les globules blancs ou leucocytes.

On les trouve dans le sang et dans la lymphe, le liquide céphalo-rachidien, les ganglions lymphatiques, le tissu conjonctif, les épanchements inflammatoires, car ils sont mobiles et migrateurs.

Leurs dimensions moyennes varient entre 9 à 18 μ. Leur nombre à l'état physiologique est de 8 000 par millimètre cube environ. Il augmente en période digestive et surtout à l'état pathologique. On les répartit en deux grands groupes suivant la forme du noyau : les mononucléaires et les polynucléaires, en proportion physiologique de 1/3 pour les premiers, 2/3 pour les seconds. Dans chaque groupe existent des variétés, polynucléaires neutrophiles, basophiles, éosinophiles. Parmi les mononucléaires, monocytes et lymphocytes.

Propriétés spéciales. — L'*amiboïsme* est la propriété de pousser des pseudopodes permettant des mouvements de reptation. Ces mouvements

sont commandés par des chimiotactismes. Il est surtout développé chez les polynucléaires neutrophiles. Ces mouvements permettent la *diapédèse*, les leucocytes se glissant entre les interstices cellulaires pour migrer dans tous les tissus, en particulier ceux qui sont le siège d'une inflammation. Ils peuvent ainsi se rendre aux points où leur propriété d'englober les corps étrangers, microbiens en particulier, pour les digérer, est utile. C'est la *phagocytose*.

Les globulins.

Ou plaquettes sanguines ou thrombocytes. Sont de petits éléments fusiformes incolores, de 2 à 3 μ de diamètre. Leur nombre est de 2 à 300 000 par mm^3 de sang. Ils sont composés d'albumine et de nucléine. Ils interviennent surtout dans la coagulation sanguine et sont riches en sérotonine.

Formation, destruction des éléments figurés.

Un globule rouge a une vie limitée (50 jours pour certains auteurs, jusqu'à 100 pour d'autres).

Le renouvellement des G. R. chez l'adulte est dévolu exclusivement à la moelle osseuse de certains os courts et des régions juxtaépiphysaires des os longs. La cellule souche, ou érythroblaste, nucléée, donne successivement naissance au myéloblaste puis au normoblaste, qui perd son noyau en devenant hématie définitive et en se chargeant d'hémoglobine. La formation de celle-ci se fait également dans la moelle osseuse qui réalise la synthèse du noyau tétrapyrrol et en utilisant le fer alimentaire à condition qu'il soit ferreux et non ferrique. Des traces de cuivre accélèrent la formation de l'Hb. Il en est de même du cobalt contenu dans la vitamine B_{12}. Le foie frais ingéré facilite aussi l'hématopoïèse (Whipple). La combinaison d'un facteur gastrique encore inconnu (facteur intrinsèque) et d'un facteur alimentaire contenu dans la chair musculaire (facteur extrinsèque) (Castle) a la même action. Enfin, le tryptophane possède également une action favorisante. La destruction des G. R. se fait dans les capillaires du foie, de la moelle osseuse et surtout de la rate. L'hémoglobine servira à la formation de la bilirubine et le fer sera réutilisé pour l'hématopoïèse.

La durée de vie du globule blanc ne dépasse pas une semaine. Les lymphocytes et les mononucléaires prennent naissance dans les ganglions lymphatiques et les formations lymphoïdes de la rate et du tube digestif, les polynucléaires dans la moelle osseuse. Leur destruction se fait partout, mais surtout dans le poumon, la rate et la lumière du tube digestif.

Les globulins paraissent être des fragments de grosses cellules de la moelle hématogène et de la rate (cellule de Bizzozzero). C'est volontairement que nous ne traiterons pas les groupes sanguins, la transfusion, ni l'immunité, généralement envisagés ici par les traités classiques, mais que l'on trouvera décrits de façon détaillée dans tout ouvrage spécialisé.

b) **Le plasma.**

La partie liquide du sang, quand celui-ci est rendu incoagulable, est le plasma. Par contre, lorsque le sang coagule, le caillot est dû à l'apparition de la fibrine qui emprisonne les globules et le sérum. Lorsque le caillot se rétracte, le sérum en est exprimé. Ce dernier est donc le plasma privé de fibrine.

La fibrine forme seulement 0,2 à 0,4 % du poids total du sang. Le sérum ne contient que 8 à 9 % de matières solides, dont 7 à 8 % sont des protéines tandis que 1 % seulement sont des sels. Le sel le plus abondant est le chlorure de Na (0,36 %) puis le bicarbonate de Na (0,21 %). A côté d'eux on trouve du potassium, du calcium et du magnésium ainsi que des phosphates.

Les anions et les cations du plasma sont souvent exprimés en milliéquivalents par litre (voir p. 28). Les bases totales du sérum demeurent chez l'homme remarquablement constantes autour de 155 milliéquivalents par litre ainsi distribués :

cations m.e.q./l		*anions m.e.q./l*	
Na	= 142	Cl	= 103
K	= 5	HCO^3	= 28
Ca	= 5	HPO^4	= 2
Mg	= 3	Protéines	= 16
		SO^4 et divers	= 6
	155		155

La distribution des anions est plus variable que celle des cations mais leur somme est constante et égale à celle des cations.

Des traces de graisses, de cholestérol (1/3 libre, 2/3 estérifié), de lécithine, de glucose, d'urée, d'amino-acides ou d'autres dérivés azotés sont trouvées dans le sérum. De fines particules se rencontrent après les repas riches en graisses, ce sont les hémoconies qui donnent au plasma une apparence laiteuse. La coloration jaune de certains plasmas est due à la présence de bilirubine ou de carotène.

Les protéines plasmatiques. — On peut distinguer celles qui sont les précurseurs de la fibrine et celles qui restent dans le sérum.

Le fibrinogène est une globuline qui est transformée en fibrine pendant la coagulation. Elle possède un poids moléculaire élevé (500 000) et ses molécules sont volumineuses et allongées. Elle est formée dans le foie et elle disparaît progressivement du sang après hépatectomie. Quand le sang est défibriné puis réinjecté, son contenu en fibrinogène est rétabli en quelques heures, ce qui est impossible après hépatectomie. Le plasma contient normalement environ 0,25 % de fibrinogène.

La prothrombine est également une globuline intervenant dans la coagulation.

Les protéines du sérum. — Elles sont groupées en deux classes : la *sérum albumine* et la *sérum globuline*. Les taux normaux pour les albumines plasmatiques chez l'homme sont de 3,7 à 4,7 % et pour les globulines (y compris le fibrinogène) 1,9 à 3,6 %. Le rapport entre albumine et globuline

est appelé rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$. Chez le même individu il est constant dans le sang, le sérum, la lymphe et les transsudats, bien que la teneur en protéines de ces différents liquides soit différente. Les globulines paraissent les plus importantes car dans leur fraction elles contiennent les anticorps variés, tels que précipitines, antitoxines, lysines, agglutinines, etc... Les protéines sériques sont formées dans le foie. Les albumines interviennent pour 80 % dans la pression osmotique du plasma. Ce sont aussi des réserves de protéines pour l'organisme quand il en a besoin.

La sérum albumine est un mélange de protéines de poids moléculaire (69 000) et de taille réduite. Elles peuvent précipiter par saturation complète avec le sulfate d'ammoniaque.

La sérum globuline est un mélange de protéines à poids moléculaire et à taille élevés. Elles peuvent être divisées en trois fractions, les euglobulines I et II insolubles dans l'eau et la pseudo-globuline soluble dans l'eau.

Avec les acides ou les alcalis les globulines forment des sels qui s'ionisent en solution de telle façon que, placée dans un champ électrique, la protéine se déplace avec une vitesse qui dépend de son poids et de sa taille. Grâce à cette « électrophorèse » on a pu isoler des fractions α (α_1 et α_2), β et γ. Cependant on considère actuellement que les protéines sériques, bien que séparables ainsi par différentes méthodes en éléments distincts, forment en fait des systèmes intimement unis et en interactions réciproques. Ce sont nos méthodes d'examen qui brisent ces complexes et permettent d'envisager des éléments distincts. En fait il paraît aussi utile de distinguer :

a) Les muco et glycoprotéines : combinaison de globulines avec des hydrates de carbone, surtout abondantes dans les fractions α_1 et α_2. Les mucoprotéines contiennent plus de 4 % d'hexosamine, les glycoprotéines en contiennent moins.

b) Les lipoprotéines : les protéines du plasma combinées aux lipides (cenapses lipidoprotidiques de Machebœuf) migrent avec les α globulines pour 3 % d'entre elles et avec les β globulines pour 5 %. Les premières sont riches en protéines, pauvres en graisses et d'un poids moléculaire moindre que les secondes, qui présentent la constitution inverse.

c) Protéines liées aux ions métalliques (fer, cuivre) : 3 % des protéines plasmatiques.

d) Gamma globulines : support principal des anticorps.

Origine des protéines plasmatiques. — C'est le foie uniquement pour le fibrinogène, la prothrombine et les albumines. La plupart des α et β globulines ont la même origine. Mais les γ globulines viennent d'autres tissus et de nombreux faits semblent montrer que, comme les anticorps, elles tirent leur origine des systèmes réticulo-histiocytaires.

Rôle. — *a*) Nous avons signalé leur rôle dans les échanges hydriques au niveau des capillaires par la pression oncotique élevée qu'elles maintiennent dans le sang circulant, ainsi que l'action prédominante, dans cet effet, des albumines à faible poids moléculaire.

b) Elles jouent également un rôle important comme système tampon, ainsi que nous aurons l'occasion de le voir, du fait de leur caractère d'ampholytes (voir p. 20).

c) Ce sont aussi une réserve de protéines pour l'organisme.

d) Enfin, de multiples fonctions doivent être envisagées : transport des graisses, de certaines vitamines, de certaines fonctions hormonales, des anticorps et sans doute de certains hydrates de carbone.

COAGULATION DU SANG

En dehors de l'organisme le sang se coagule du fait de l'apparition d'un dépôt de fibrine dont on peut voir les mailles filamenteuses au microscope, dans lesquelles sont emprisonnés les éléments figurés du sang et le sérum. Le sang se prend en masse en premier lieu, mais secondairement le caillot se rétracte, exprimant le sérum dans lequel flottent bientôt réseau de fibrine et globules emprisonnés. Le sérum est donc le plasma moins la fibrine. Ce processus se réalise en trois phases (*Fig.* 39).

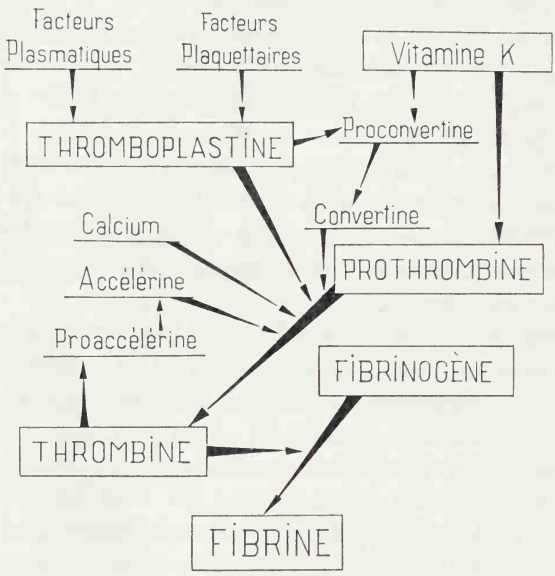


FIG. 39.

1° **Formation de la fibrine à partir du fibrinogène.** — Fibrine et fibrinogène ne seraient que la même substance mais dans deux états physiques différents. C'est une globuline dissoute dans le plasma à la dose de 2 à 4 g par litre. Le fibrinogène est fabriqué par le foie. Le fibrinogène se transforme en fibrine sous l'action d'une diastase, *la thrombine*, qui n'existe pas dans le sang, on s'en doute, et résulte de l'intervention de différents facteurs.

2° **Conversion de la prothrombine en thrombine.** — En effet, un proferment existe à l'état normal dans le sang. C'est la *prothrombine*. Elle est synthétisée par le foie en présence de vitamine K. Elle se transforme en thrombine en présence de calcium ionisé grâce à l'action de la *thromboplastine* (thrombokinase).

3° **Formation de la thromboplastine.** — Celle-ci est formée en présence de calcium ionisé, par la lyse des plaquettes sanguines du fait de l'interaction entre des facteurs plaquettaires (thromboplastinogénase de Quick) et des facteurs plasmatiques.

Systèmes accélérateurs. — Ces facteurs interviennent surtout sur la transformation de la prothrombine en thrombine (temps 2). Il s'agit :

a) De la proconvertine qui est synthétisée par le foie en présence de vitamine K. Elle est elle-même activée par la thromboplastine et donne naissance à un facteur actif : la convertine.

b) De la proaccélérine qui est transformée sous l'influence de la thrombine en un facteur actif, l'accélérine.

Système antagoniste. — A ce schéma s'oppose un système antagoniste physiologique qui comprend :

a) Un *système inhibiteur* constitué par :

— une antithrombine plasmatique;

— l'héparinémie physiologique;

— et peut-être une antithromboplastine, une anticonvertine et une antiaccélérine.

b) Un *système lytique* formé par :

— une fibrinolysine (plasmine) qui résulte de l'activation enzymatique d'une plasminogène (profibrinolysine) et qui peut provoquer la lyse de la fibrine.

En thérapeutique le dicoumarol et le pindione s'exercent sur la synthèse de la prothrombine et de la proconvertine. Ce sont des antivitamines K.

Quant à l'héparine, son action est complexe. Elle empêche la transformation de la prothrombine en thrombine et surtout empêche la transformation du fibrinogène en fibrine. Cette action exige la présence d'un facteur plasmatique qui selon Quick serait l'antithrombine plasmatique.

In vivo. — Certains facteurs de contrôle de la coagulation s'ajoutent « in vivo » à ceux que nous venons de schématiser. Le rôle du système nerveux est considérable. Il intervient, d'une part, en modifiant par l'intermédiaire de la vaso-motricité les conditions de l'hémodynamique locale au niveau des organes, d'autre part, grâce à la libération de médiateurs chimiques (adrénaline, acétylcholine), susceptibles d'influencer les phénomènes sécrétoires, au niveau du système réticulo-histiocytaire en particulier. Or, dans ce système prennent vraisemblablement naissance les différents facteurs sanguins de la coagulation. Enfin, sans que des études précises aient été faites à ce sujet, il paraît évident que l'état de l'endothélium vasculaire et que la polarisation des membranes des cellules endothéliaires jouent un rôle considérable en influençant l'équilibre physico-chimique du sang qu'elles contiennent. Toute irritation (dépolarisation stable), directe ou indirecte, par l'intermédiaire du système nerveux, doit sans doute mettre en danger cet équilibre et favoriser la coagulation.

Récemment, la thromboélastographie est venue apporter un nouveau moyen d'étude clinique des phénomènes de coagulation.

IV. — TRANSPORT DES IONS H^+ PAR LE SANG

TRANSPORT DE L'O_2 ET DU CO_2

Nos cellules n'étant pas au contact direct de *l'oxygène* de l'air ne peuvent accomplir leurs processus respiratoires que si l'oxygène est porté à leur contact. C'est le sang mobilisé par le système cardio-vasculaire qui s'en charge, du moins jusqu'aux capillaires.

Cet oxygène va être utilisé par la cellule comme accepteur des électrons résultant du fonctionnement de ses chaînes oxydo-réductrices (voir p. 108) et cet oxygène « activé » s'unira à *l'Hydrogène* issu des mêmes processus pour former de l'eau. Mais nous savons aussi que les processus métaboliques aboutissent à la libération de CO_2 qui provient des décarboxylations. Le CO_2 forme avec l'eau CO_3H_2 qui se dissocie en CO_3H^- et H^+. Le phénomène étant d'ailleurs plus complexe car CO_3H_2 n'existe qu'à l'état de CO_2 dissous ou d'*acide carbonique dissocié*, nous décrirons les faits comme si $H^+CO_3H^-$ était un véritable électrolyte.

En effet, si de l'eau est en équilibre avec une atmosphère contenant du CO_2 à la pression partielle pCO_2, une certaine quantité de CO_2 sera absorbée par l'eau suivant l'équation $\alpha = \frac{pCO_2}{760}$ (voir p. 25) dans laquelle α = coefficient d'absorption. Une partie du CO_2 absorbé par l'eau se combinera avec elle :

$$CO_2 + HO_2 \rightleftarrows CO_3H_2$$

mais ce n'est qu'une très faible partie (5 p. 100), car CO_3H_2 se dissocie selon les équations suivantes :

$$CO_3H_2 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^- \quad (1^{re} \text{ dissociation})$$
$$HCO_3^- \rightleftarrows H^+ + CO_3^{--} \quad (2^e \text{ dissociation}).$$

Cette deuxième dissociation ne nous intéresse d'ailleurs pas en physiologie, car elle ne peut apparaître qu'à un pH > 8. Donc, aux pH physiologiques < 8, le CO_2 combiné est uniquement sous la forme HCO_3^- et de H_2CO_3 et l'on peut écrire CO_2 total = CO_2 dissous + (CO_3H_2 et HCO_3).

L'équilibre global simplifié peut aussi être représenté par les réactions d'équilibre :

$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows CO_3H_2 \rightleftarrows H^+ + HCO_3.$$

On voit donc que le départ de CO_2 au niveau des poumons déplacera l'équilibre vers la gauche et aboutira à la disparition d'une certaine quantité d'ions H^+ libres, donc à élever le pH. On comprend également l'importance des variations de la dissociation électrolytique de l'eau, car toute variation de la concentration en ions H^+ libres agira sur cette dissociation suivant la formule :

$$\frac{[H^+]\,[OH^-]}{[H_2O]} = \text{constante}.$$

La constante de la concentration en ions H^+ du milieu extracellulaire indispensable au maintien du potentiel de membrane et des processus d'oxydo-réduction intracellulaires est donc liée à la mobilisation du CO_2 vers les poumons par le système vasculaire et à son élimination pulmonaire.

Nous aurons ainsi à étudier :

Le transport de l'oxygène et du CO_2 par le sang, mais celui-ci est commandé par :

a) Les *échanges gazeux entre le sang et les tissus.*

b) *Les échanges gazeux au niveau des poumons.*

TRANSPORT DE L'OXYGÈNE ET DU CO_2 PAR LE SANG

Si nous plaçons 100 ml de sang dans le vide, nous extrairons 60 à 70 ml d'un mélange de gaz contenant de l'oxygène, du gaz carbonique et de l'azote (avec de l'argon en quantité négligeable). L'azote ne constitue que 1 % du mélange et se trouve en quantités égales dans le sang veineux et le sang artériel. Par contre, l'O_2 et le CO_2 ne sont pas présents en quantités identiques dans le sang artériel et veineux.

Voici les proportions retirées de 100 vol. de sang à 760 mm de Hg et à 0° C.

	Oxygène	Gaz carbonique	Azote
Sang artériel :	19,0 ± 0,49 vol.	49,9 ± 0,51 vol.	0,9 vol.
Sang veineux :	10,6 ± 0,36 vol.	57,8 ± 0,35 vol.	0,9 vol.

Or, nous rappellerons que suivant la loi de Henry (voir p. 24) la quantité de gaz dissoute dans un liquide est directement proportionnelle à la pression partielle de ce gaz dans le liquide. Le gaz dissous dans un liquide exerce donc une certaine « tension » qui tend à le faire s'échapper du liquide.

a) ***Transport de l'oxygène.***

Étant donné le faible coefficient de solubilité de l'oxygène (0,03 dans l'eau et 0,23 dans le plasma), une fraction faible seulement de celui-ci peut se trouver dissoute. Le plasma à la pression atmosphérique en présence d'O_2 pur ne peut dissoudre que 2,3 ml d'oxygène pour 100 ml de sang. Comme dans l'air alvéolaire la pression partielle d'oxygène n'est que de 100 mm de Hg, la quantité dissoute dans le plasma ne dépasse pas 0,33 ml pour 100 ml de sang. L'oxygène du sang se trouve donc essentiellement combiné à l'hémoglobine des hématies sous forme d'oxyhémoglobine.

Or, la transformation réversible de l'hémoglobine en oxyhémoglobine dépend aussi de la pression partielle de l'oxygène mais pas exclusivement. En effet, il ne s'agit plus là d'un phénomène physique mais d'une réaction chimique réversible répondant à la loi d'action de masse, donc autorégulée au sens cybernétique du terme.

Il en résulte que la courbe représentative du phénomène, au lieu d'être une droite comme dans le cas d'une dissolution est une courbe à double inflexion (*Fig.* 40).

La forme de la courbe de dissociation de l'hémoglobine dépend de la température, des électrolytes et du pH.

Le facteur dominant est évidemment le pH, et cet effet des variations de la concentration en ions Hydrogène sur la courbe de dissociation de l'Hb est appelé « effet Bohr ». La figure montre l'influence des variations de tension du CO_2. On constate que le CO_2 comme les autres acides tend à expulser l'oxygène du sang. La tension normale du CO_2 dans le sang artériel est d'environ 40 mm de Hg. Or, si l'on abaisse la pression partielle d'O_2 à 20 mm,

la saturation oxygénée de l'Hb n'est plus, dans ces conditions, que de 40 % alors qu'elle est encore de 80 % si la pression de CO_2 n'est que de 3 mm. Moins il y a de CO_2 plus l'oxygène tend à rester fixer sur l'Hb.

La conséquence de l'effet Bohr est que, dans les tissus où la tension en CO_2 est élevée et le pH bas, l'oxygène se dissocie aisément de l'Hb et est pris par les tissus. Mais actuellement on tend à admettre que le CO_2 exerce

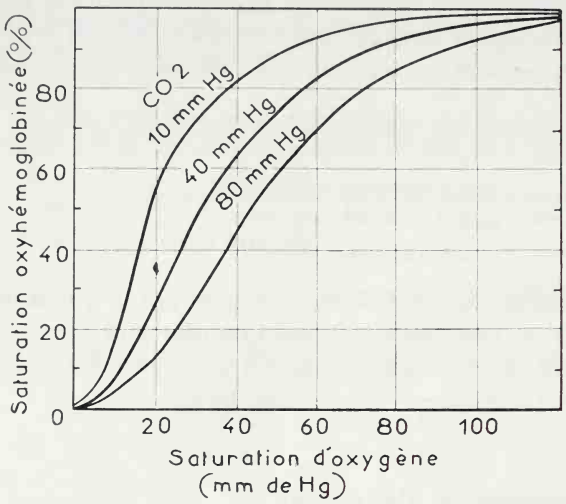


FIG. 40. — *Variations de la saturation oxyhémoglobinée par rapport aux pressions partielles d'oxygène et de* CO_2.

sur la dissociation de la courbe d'oxyhémoglobine un effet spécifique indépendant du pH par la formation des composés carbaminés que nous étudions plus loin. Cette formation dépend de la pCO_2 et plus il y a de ces composés dans le globule plus l'oxygène est chassé dans le plasma.

Un autre facteur agissant sur la courbe de dissociation de l'Hb est la température. L'élévation de la température, comme l'augmentation de la concentration en ions H^+, facilite la libération de l'oxygène à partir de l'oxyhémoglobine.

Réserves en oxygène. — Le sang artériel contient 20 % d'oxygène. Le sang veineux 14 % en moyenne. Si l'on admet 5 litres de sang dont 1/3 artériel, 2/3 veineux, on peut évaluer à 700 ml l'oxygène sanguin. La consommation au repos étant de 300 ml par minute, on peut en déduire que si l'on interdit les échanges gazeux pulmonaires, l'anoxie est réalisée en 3 minutes. Si le sujet travaille le temps est encore plus court. Il faudrait en fait ajouter à cette réserve la petite quantité d'oxygène dissoute dans le plasma, le liquide interstitiel et celui de l'air contenu dans le poumon.

b) ***Transport du gaz carbonique.***

Par extraction, on trouve que pour 100 ml de sang veineux il y a 60 ml de CO_2 et 50 ml seulement pour la même quantité de sang artériel. L'acide carbonique se trouve dans le sang sous deux formes : dissous et combiné, soit dans le plasma soit dans les globules.

1° Rôle du plasma.

100 ml de plasma soumis à l'action d'un acide dans le vide fournissent 50 à 70 ml de CO_2. 5 % étaient dissous à l'état d'acide carbonique (CO_3H_2), le reste à l'état de bicarbonate.

Ainsi, une première fraction est le CO_2 libre du plasma, la seconde le CO_2 fixé. D'une solution aqueuse de bicarbonate soumise au vide on retire du CO_2 gazeux : $2\,NaHCO_3 = Na_2CO_3 + CO_2 + H_2O$, mais la quantité de CO_2 ainsi obtenue est moitié moindre que si on fait agir un acide fort sur la solution : $2\,NaHCO_3 + 2\,HCl = 2\,NaCl + 2\,CO_2 + 2\,H_2O$. Le même fait peut être mis en évidence avec le plasma.

Si dans ce cas on applique l'équation d'Henderson on peut écrire :

$$H^+ = K_1 \frac{CO_3H_2}{CO_3HB} \quad \text{ou} \quad pH = K_1 \frac{BCO_3H}{HCO_3H}$$

Le rapport $\frac{CO_2 \text{ libre}}{CO_2 \text{ fixé}}$ commande la concentration en ions H^+. Le sang artériel en arrivant dans les tissus s'enrichit en CO_2. Le dénominateur de l'équation d'Henderson (pH) tend à augmenter et le pH à décroître. L'acidité du sang, sa concentration en ions H^+, augmentent.

Des systèmes tampons, que nous étudierons, interviennent immédiatement En effet, il existe un retard d'efficacité entre l'excrétion pulmonaire du CO_2 et sa libération cellulaire. Les conséquences de ce retard sur le pH sont momentanément contrôlées par les systèmes tampons (voir p. 20). Ceux-ci sont les bicarbonates, les phosphates, les protéines. Mais l'hémoglobine intervient également et nous oblige à envisager le rôle des globules rouges.

2° Rôle des globules rouges.

La membrane globulaire est perméable à l'ion CO_3H^- et à l'ion Cl^-. Les globules, outre l'ion K^+ contiennent de l'Hb. Celle-ci est plus acide à l'état d'HbO_2 qu'à l'état d'Hb, ce qui veut dire que l'Hb cède plus facilement les cations (le potassium en particulier) que l'HbO_2.

Au niveau des tissus. — Le sang s'enrichit en CO_2 au niveau des capillaires (voir *Fig.* 41).

L'oxygène va diffuser du sang vers les tissus. Le sang s'appauvrit en HbO_2.

Ainsi, le plasma s'enrichit en CO_2 qui, combiné avec l'eau donne CO_3H_2 dissocié en CO_3H^- et H^+. Or, l'ion H^+ va pouvoir se fixer sur l'Hb car celle-ci, moins acide que HbO_2, libère le K^+ et peut accepter plus facilement l'ion H^+. Celui-ci, du plasma va donc passer dans le globule, permettant une élévation du pH du plasma. CO_3H^- pénètre également dans le globule. Il fournira, avec K^+, un bicarbonate de K.

Dans le plasma il existe aussi du ClNa dissocié. Le Cl^- pénètre dans le globule et fournit du ClK et le Na du plasma s'équilibre avec le CO_3H^-

en excès donnant un bicarbonate de Na. Ainsi, l'enrichissement en bicarbonates du sang veineux n'est pas dû à un accroissement des cations, mais au passage du Cl^- dans les globules et au passage de CO_3H^- du globule vers le plasma.

Cette description est d'ailleurs très schématique et ne décrit que les principales étapes du phénomène.

Un détail curieux à considérer, c'est que le CO_2 qui passe d'abord par une étape plasmatique, pendant laquelle sa transformation en CO_3H_2 est

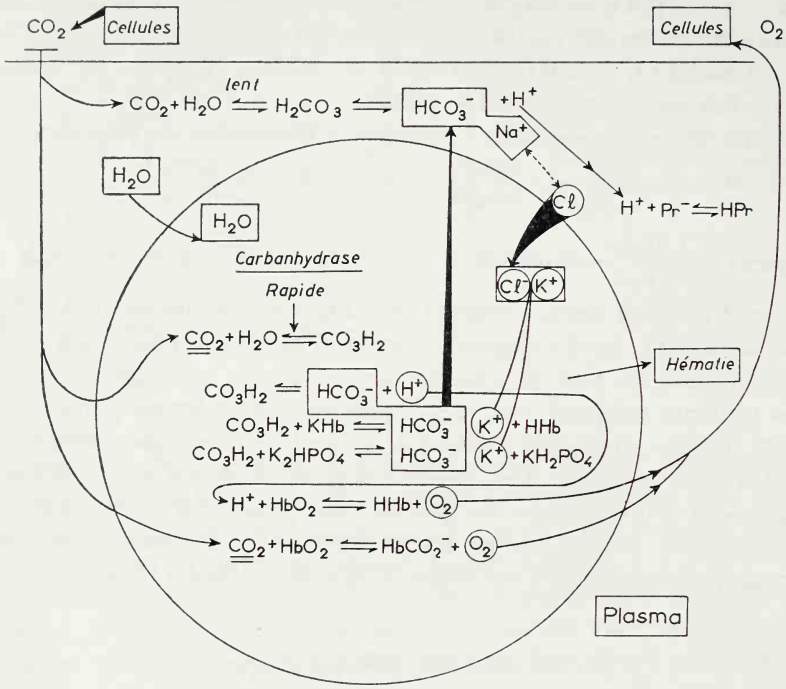


FIG. 41. — *Échanges gazeux et ioniques entre sang et tissus, et hématie et plasma* (d'après L. HIRTH et J. STOLKOWSKI in « *Biologie cellulaire* ».

HPr, protéine acide du plasma; *HHb*, hémoglobine acide; *KHb*, hémoglobinate de K; *HbCo₂*, carbhémoglobine en réalité (voir texte) le CO_2 est fixé sur l'hémoglobine sous forme de combinaisons carbaminées (présence d'un groupe NH_2).

lente du fait de l'absence d'anhydrase carbonique, pénètre ensuite dans le globule où cette transformation est rapide du fait de la présence de cette diastase, pour en ressortir à mesure que le Cl^- qui y pénètre, s'unit au K^+ devenu libre par la transformation de HbO_2 en Hb.

Mais les tampons du globule sont également les diphosphoglycérates et l'adénosine triphosphate, ceux du plasma les protéines et les phosphates.

Au niveau des poumons, où la pression d'O_2 dans les alvéoles est supérieure et celle de CO_2 inférieure à ce qu'elles sont dans le sang veineux, un phénomène inverse a lieu. L'arrivée de O_2 transforme Hb en HbO_2 plus acide. Hb cède donc ses ions H^+ qui passent dans le plasma et s'unissent aux ions K^+ antérieurement liés dans le sang veineux à CO_3H^- et Cl^-.

Ces derniers libérés diffusent dans la plasma. CO_3H^- est éliminé par le poumon sous forme de CO_2. Il reste des cations en excès (Na^+ surtout) qui se bloquent sur le Cl^- sorti du globule. Le rôle de l'hémoglobine est donc important dans le transport du CO_2 puisqu'elle intervient pour plus de 50 % du CO_2 destiné à être éliminé, c'est-à-dire 50 % de la différence artério-veineuse. Mais le CO_2 libéré par les tissus, excrété par les poumons, circule sous forme de bicarbonate car $CO_2 + H_2O \rightleftarrows CO_3H^- + H^+$.

Or, au pH du sang la formation de CO_2 libre serait extrêmement lente et donc sa captation tissulaire aussi bien que son excrétion pulmonaire seraient minimes, si deux processus ne venaient l'activer.

1° La formation de *composés carbaminiques.*

2° L'*anhydrase carbonique.*

Les composés carbaminiques. — Le CO_2 se combine avec les groupements aminés pour donner naissance aux composés carbaminiques.

$$RNH_2 + CO_2 \rightleftarrows RNH + COOH \rightleftarrows R - NH - COO^- + H^+$$

La rapidité de formation et décomposition de ces composés dans des conditions variables de pH explique leur importance dans les échanges tissulaires et pulmonaires. En réalité, c'est par l'intermédiaire de ces groupements aminés que le CO_2 peut se fixer sur l'hémoglobine. Plus il y a de ces composés dans le globule, plus l'oxygène est chassé dans le plasma et devient donc utilisable pour les cellules.

L'anhydrase carbonique. — Puisque 5 % seulement du CO_2 sont à l'état dissous dans le plasma, donc rapidement diffusibles dans les alvéoles au cours du transit pulmonaire, et que la dissociation simple des bicarbonates est lente, le sang ne peut se débarrasser de son CO_2 au niveau des poumons que si la dissociation des bicarbonates est accélérée par un catalyseur. Celui-ci est la carbonhydrase. Il accélère la réaction

$$H^+ + CO_3H^- \rightleftarrows CO_2 + H_2O.$$

Une solution tampon au même pH que le sang et contenant CO_3H_2 libère rapidement son CO_2 si on y ajoute des globules rouges lysés. On a pu séparer la partie active responsable de cette action qui n'est ni de l'hémoglobine, ni de l'hématine, ne contient ni catalase, ni oxydase ou peroxydase. L'anhydrase carbonique est inhibée par CNH, SH_2, CO et quelques ions métalliques (Cu, Ag, Au, Zn, Hg).

Ainsi, le CO_2 total libéré par le sang au niveau des poumons provient pour :

— 5 % du CO_2 dissous;

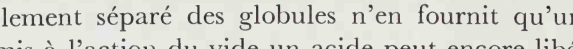
— 20 % des composés carbaminés;

— 75 % des bicarbonates sous l'action de la carboanhydrase.

Courbes de dissociation du CO_2. — Nous avons signalé plus haut qu'une solution de bicarbonates soumise au vide libérait moitié moins de CO_2 que si elle était soumise à un acide. Dans le premier cas on a :

$$2\,NaHCO_3 = Na_2CO_3 + CO_2 + H_2O.$$

Dans le second on a :



$$2\,NaHCO_3 + 2\,HCL = 2\,ClNA + 2\,CO_2 + 2\,H_2O.$$

Or, dans le vide, le sang total perd tout son CO_2 tandis que le plasma préalablement séparé des globules n'en fournit qu'une partie. Après avoir été soumis à l'action du vide un acide peut encore libérer du CO_2 de ce dernier. Il est évident qu'il existe donc dans les globules une substance qui peut jouer le rôle d'acide quand la pression de CO_2 diminue et prendre la place de ce dernier sur les cations auxquels il est lié. Cet acide faible est l'hémoglobine.

C'est pourquoi la courbe d'absorption du CO_2 par le sang sous l'action de tensions partielles de CO_2 croissantes montre une meilleure fixation lorsque le CO_2 est mélangé avec de l'hydrogène (l'hémoglobine reste sous forme de Hb moins acide) que si le CO_2 est mélangé à de l'air (l'hémoglobine est alors sous forme d'oxyhémoglobine plus acide).

Le fait que l'hémoglobine sous sa forme non oxygénée Hb, moins acide, permette une fixation meilleure du CO_2 sur les bicarbonates au niveau des tissus, autorise un transport d'une quantité plus importante de CO_2 pour un même pH. La transformation d'HbO_2 en Hb est donc un facteur non négligeable de régulation du pH sanguin.

V. — ÉQUILIBRE ACIDE-BASE

Certaines notions développées au chapitre de Physique vont nous aider à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans cet équilibre. Dans la cellule, le métabolisme des substrats conduit essentiellement, dans les conditions normales d'aérobiose, à la production d'ions H^+, d'électrons et de CO_2. Tout se passe comme si les ions H^+ étaient échangés avec les ions K^+ pris au milieu extracellulaire, ce qui établit l'étroite relation des échanges ioniques avec le métabolisme, en d'autres termes de l'équilibre hydro-électrolytique avec les processus métaboliques, chapitre que nous aurons prochainement à envisager.

Nous avons vu dans les pages précédentes l'oxygène quitter l'hémoglobine au niveau des tissus. Il est alors activé par les électrons qui, après la chaîne des cytochromes, vont parvenir, en surface de la cellule, à se fixer sur la cytochrome-oxydase. C'est elle qui les transférera à l'O_2. Celui-ci se combine alors à H^+ pour donner H_2O.

D'autre part, sous l'action de la carboanhydrase, largement répandue dans les tissus vivants (globules rouges et rein en particulier), CO_2 se combine à H_2O pour former l'acide carbonique CO_3H_2 capable de se dissocier en $H^+CO_3H^-$. C'est la forme physiologique de circulation de l'ion H^+ dans l'organisme, responsable du pH extracellulaire (1).

(1) Il est également possible, que le CO_2 soit sous forme de CO_3H_2 dans la cellule, et que l'action de la carboanhydrase permette inversement sa libération extracellulaire sous forme de CO_2 puisque l'action de la diastase est réversible, règlée par les quantités des éléments en présence.

L'organisme compense l'entrée de ces ions H^+ dans son milieu extracellulaire en les éliminant par les émonctoires, poumons sous forme de $CO_2 + H_2O$ et reins sous forme de sels d'ammonium, phosphates diacides, etc... (*Fig.* 42). Le rôle d'émonctoire du foie et de l'intestin est moins éminent.

Comme l'élimination des ions H^+ par les émonctoires se fait avec un

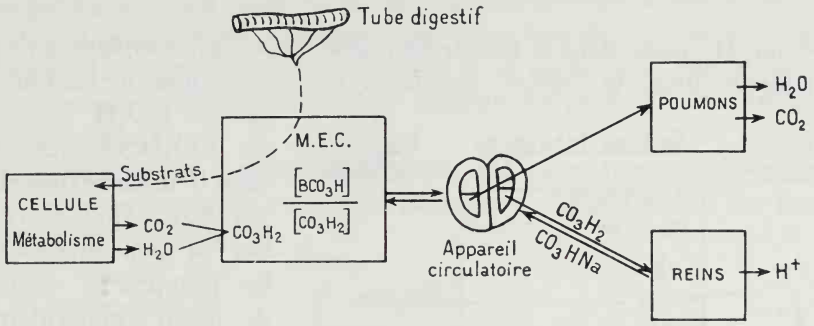


FIG. 42.

certain décalage par rapport à leur formation, ce qui constitue un retard d'efficacité en langage cybernétique (voir p. 5), la constance du pH du milieu intérieur n'est rendue possible que par l'intervention du « volant » que sont les *systèmes tampons*.

1° *Les émonctoires*

Les poumons éliminent du CO_2 et de l'eau; la *ventilation* est réglée par les centres respiratoires (région bulbaire) sensibles aux variations du taux de CO_2 sanguin et par les chémorécepteurs (sinus aortique et carotidien) sensibles aux variations du pH, du taux de CO_2 et d'oxygène. Comme nous le verrons plus loin, nous avons affaire à un mécanisme autorégulé, fonctionnant en « constance », qui modifie son action « à la demande ». Ces modifications portant sur la ventilation sont :

1° Augmentation ou diminution de la fréquence ventilatoire : une augmentation du CO_2 sanguin (acidose) entraîne une tachypnée.

2° Augmentation ou diminution de l'amplitude ventilatoire : une augmentation du CO_2 sanguin provoque une hyperpnée.

3° Augmentation ou diminution du taux de CO_2 dans l'air expiré. C'est là un phénomène peu classique que nous avons eu l'occasion de constater lors d'expériences sur des chiens maintenus sous ventilation à débit constant et chez lesquels on provoquait des variations de l'intensité des processus métaboliques.

Si la ventilation constitue le mécanisme rapide d'élimination des ions H^+, *les reins* en sont une porte de sortie plus tardive. Cette fuite d'ions H^+ met en jeu un mécanisme général dans lequel intervient la carboanhydrase et qui conduit à des produits variés : sels d'ammonium, phosphates diacides, etc. Les cellules tubulaires sont en contact d'une part avec le filtrat glomé-

laire de composition voisine de celle du plasma et avec le sang; à leur niveau se produit une réabsorption d'ions Na^+ qui s'échangent contre l'ion H^+. En effet, sous l'action de la carboanhydrase contenue dans les cellules tubulaires, le CO_2 du sang se combine à H_2O pour donner de l'acide carbonique CO_3H_2 qui s'ionise faiblement en CO_3H^- et H^+ :

$$CO_3H_2 \rightleftharpoons CO_3H^- + H^+$$

Cet ion H^+ passe dans la lumière du tube rénal où il remplace un ion Na^+ qui pénètre dans la cellule tubulaire et se combine à l'anion bicarbonate CO_3H^- sous forme de CO_3HNa qui repasse dans le milieu extracellulaire [M. E. C.] (*Fig.* 43 [1]). Cet ion Na^+ peut être fourni par les phosphates monoacides du filtrat glomérulaire, qui se transforment en phosphates diacides (*Fig.* 43 [2]).

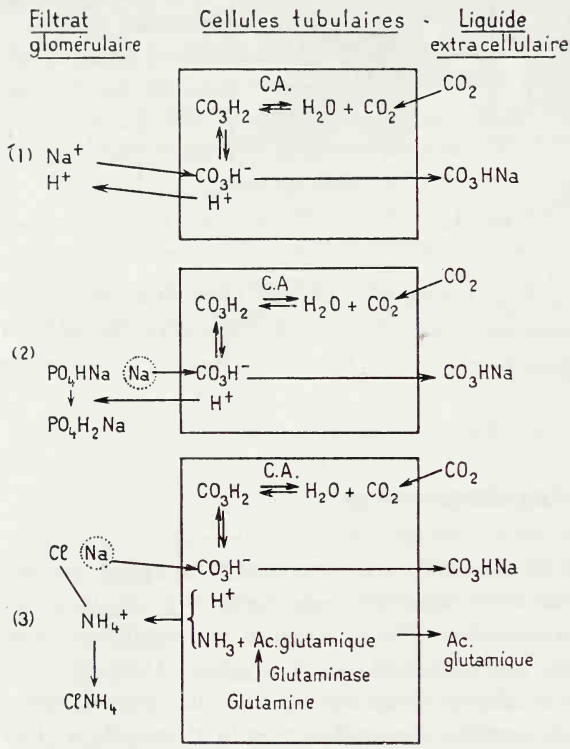


Fig. 43.

Dans un troisième cas, il y a mise en jeu de la glutamine; sous l'action de la glutaminase des cellules tubulaires, elle lâche son ammoniac NH_2 qui fixe un ion H^+ pour donner l'ion ammonium NH_4^+, retrouvé dans l'urine lié à des acides forts [$ClNH_4$] (*Fig.* 43 [3]). Par ce phénomène on conçoit parfaitement la relation existant entre le métabolisme de l'ammoniac et le pH. Le rôle important joué par la carboanhydrase nous fait comprendre d'autre part que certains composés qui l'inhibent (acétazolamide ou diamox), provoquent une diminution de l'acidification urinaire ainsi qu'une augmentation du Na^+ éliminé.

A la différence du système ventilatoire, nous avons affaire ici à un mécanisme autorégulé fonctionnant non plus en constance, mais en tendance; plus il y a d'ions H^+ à éliminer, plus il y a résorption de Na^+ et plus il y a formation de CO_3HNa.

Si le mode d'élimination des ions H^+ diffère dans les deux systèmes, le fonctionnement de ces derniers est étroitement lié : la défaillance de l'un appelle la compensation par l'autre. C'est en tenant compte de cette notion que l'on réussit à provoquer une perte sodée (et aqueuse) rénale par une hyperventilation forcée chez des sujets dont l'excrétion urinaire est perturbée (Laborit et coll.) (1956).

2° *Les systèmes tampons.*

Le M. E. C. assure le transport des ions H^+ du lieu de leur formation aux points d'élimination. Son pH subirait des variations appréciables si n'interviennent pas les systèmes tampons qui lui assurent des oscillations d'amplitude limitée. Un tampon de pH « amortit » les variations de celui-ci sous l'action de l'addition brusque d'acide ou de base; il se caractérise par le fait qu'il peut se comporter, soit comme acide en libérant des protons, soit comme base en fixant des protons.

Chimiquement, un système tampon de pH peut être constitué par un acide faible en présence de son sel de base forte (CH_3COONa) ou par une base faible en présence de son sel d'acide fort ($ClNH_4$) ; il peut répondre aussi à ce que l'on appelle un « ampholyte », comme c'est le cas du phosphate monoacide PO_4H^{--}, et des protéines.

En effet, l'acide faible est peu dissocié, mais le sel sera fortement dissocié puisque la base est forte (p. 20).

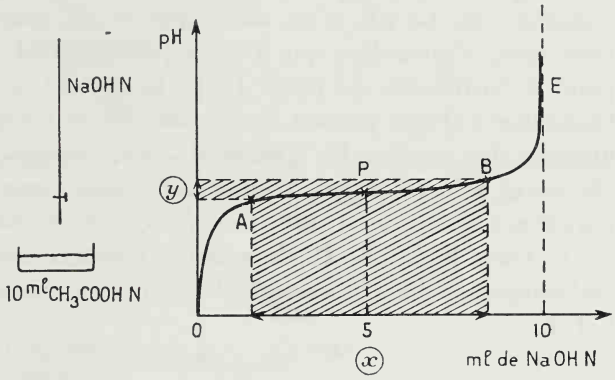


Fig. 44.

La concentration de l'anion en solution deviendra approximativement égale à celle du sel dissous puisque dans le mélange la concentration en anions provient surtout du sel dissous, et nous pouvons remplacer la concentration anionique par la concentration en sel. La concentration de l'acide est alors à peu près identique à l'acidité totale.

Introduisons un acide fort, HCl par exemple, dans un mélange de CO_3H_2 (faiblement dissociable) et de CO_3HNa, lequel est dissocié en CO_3H^- et Na^+. HCl est entièrement dissocié en Cl^- et H^+. Les ions Cl^- vont s'unir aux ions Na^+ en donnant $NaCl \rightleftarrows Cl^- + Na^+$. Les ions H^+ s'uniront à CO_3H^-, donnant CO_3H_2 mais CO_3H_2 est peu dissociable. La concentration en ions H^+ augmentera peu. Le pH restera stable.

Un fait identique apparaît avec une base forte.

L'étude de la courbe de neutralisation (*Fig.* 44) d'un acide faible (CH_3COOH) par une base forte (NaOH) nous montre que lorsqu'une partie de l'acide est neutralisée (point A), le pH varie très peu malgré l'addition de NaOH, jusqu'au point B à partir duquel le pH monte brusquement. Entre A et B une grande addition de NaOH : (x), entraîne une faible variation de pH : (y). Nous venons de tracer la courbe représentative de l'équation :

$$pH = pK_1 + \log. \frac{[CH_3COO^-]}{[CH_3COOH]} \qquad [1]$$

établie à partir de l'équilibre :

$$CH_3COOH \underset{2}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} CH_3COO^- + H^+ \qquad [2]$$

La loi d'action de masse appliquée à cet équilibre donne :

$$\frac{[CH_3COO^-] \times [H^+]}{[CH_3COOH]} = K_1.$$

(Constante d'ionisation spécifique du système envisagé.)

D'où l'on tire :

$$[H^+] = K_1 \frac{[CH_3COOH]}{[CH_3COO^-]}.$$

En prenant le log de l'inverse de $[H^+]$, c'est-à-dire le pH, on *retrouve l'équation* [1]. Le pK n'est autre que le pH auquel la moitié de l'acide est neutralisé, c'est-à-dire que l'on a $[CH_3COOH] = [CH_3COO^-]$. Il correspond à l'ordonnée du point P sur la courbe. Le plateau AB correspond à l'équilibre [2] qui permet au système de se comporter soit comme acide en libérant des protons H^+ (flèche 1), soit comme base en fixant des protons (flèche 2) et en donnant l'acide faible peu dissocié. Nous avons là un comportement identique à celui rencontré avec les ampholytes.

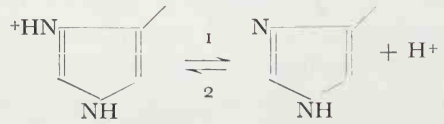
1° Dans le M. E. C., le système tampon primordial est celui de l'acide carbonique et des bicarbonates. Son pH est donné par la relation identique à [1].

$$pH = pK_2 + \log. \frac{[CO_3H^-]}{[CO_3H_2]}.$$

qui est l'équation de Henderson et Hasselbach. Le pH physiologique du sang étant 7,4, comme pK_2 est une constante caractéristique du système envisagé, le rapport $\frac{[CO_3H^-]}{[CO_3H_2]}$ a une valeur physiologique déterminée qui est de $\frac{20}{1}$. En nous reportant à la figure 44, le point P représente le maximum du pouvoir tampon du système; il lui correspond le rapport $\frac{[CO_3H^-]}{[CO_3H_2]} = 1$. Or, avec un rapport égal à $\frac{20}{1}$, nous nous trouvons vers B; il s'ensuit que nous sommes mieux armés contre l'acidose que contre l'alcalose.

L'exploration de ce système est classiquement effectuée par la mesure de la réserve alcaline qui représente, exprimée en volumes de CO_2 pour 100 ml de plasma, la somme des bicarbonates et de l'acide carbonique.

2° Les G. R. renferment l'hémoglobine qui réalise un deuxième système tampon important. Celle-ci contient dans sa globine le noyau imidazol de l'histidine, qui donne lieu à un équilibre entre sa forme acide et sa forme base :



Forme acide. *Forme base.*

Le degré de dissociation de cet acide est plus grand pour l'oxyhémoglobine HbO_2 que pour la carbhémoglobine $HbCO_2$. Le passage de HbO_2 à $HbCO_2$ s'accompagne donc d'une capture d'ions H^+. D'autre part, l'hémoglobine fixe du CO_2 sur sa molécule sous forme d'un carbamate (sans doute carbamylphosphate). Finalement, à son passage au niveau de la cellule, l'hémoglobine se comporte comme un piège de H^+ et de CO_2 termes du métabolisme (voir p. 103).

3° Le pouvoir tampon est une propriété de toutes les protéines. Soit une protéine de formule générale

$$P\begin{cases}(COOH)\,n.\\(NH_2)\,n'\end{cases}$$

Supposons pour simplifier que $n = n' = 1$. En solution, cette protéine répond à la formule

$$P\begin{cases}COO^-\\NH_2H^+\end{cases}$$

On dit que c'est un ampholyte; en effet, il peut se comporter comme acide en perdant un proton ou comme base en fixant des protons (voir p. 21) :

$$\text{comme acide :}\quad P\begin{cases}COO^-\\NH_2H\end{cases} \rightleftharpoons P\begin{cases}COO^-\\NH_2\end{cases} + H^+ \qquad [1]$$

$$\text{comme base :}\quad P\begin{cases}COO^-\\NH_2H^+\end{cases} \overset{+\,H^+}{\rightleftharpoons} P\begin{cases}COOH\\NH_2H^+\end{cases} \qquad [2]$$

Le pH influence donc le signe de la protéine; on utilise cette propriété dans l'électrophorèse.

4° Enfin, le M. E. C. contient d'autres tampons moins importants, tels que les phosphates monoacides, qui sont aussi des ampholytes, c'est-à-dire peuvent agir :

$$\text{comme acide :}\quad PO_4H^{--} \rightleftharpoons PO_4^{--} + H^+$$

$$\text{comme base :}\quad PO_4H^{--} \overset{+\,H^+}{\rightleftharpoons} PO_4H_2^-$$

Phosphate diacide

Tous ces systèmes contribuent avec les émonctoires au maintien d'un pH extracellulaire pratiquement constant, oscillant, dans les conditions physiologiques, entre des limites étroites. Le rôle des systèmes tampons ne peut être que transitoire, car ils seraient vite débordés si n'intervenaient pas les poumons et les reins qui sont les mécanismes essentiels de la régulation du pH extracellulaire.

Tout l'ensemble constitue un système autorégulé travaillant « en constance », que le mode de représentation cybernétique va nous permettre de fixer dans un schéma simple (*Fig.* 45).

a) L'effecteur cellule, en aérobiose, a pour effet la libération d'ions H^+ et de CO_2 dans le milieu extracellulaire. Les facteurs sont les déshydrogé-

nations et les décarboxylations des substrats sous l'action des enzymes. Le sélecteur est le potentiel de membrane qui règle la perméabilité. Plus il y a formation d'ions H^+ et de CO_2, plus le potentiel de membrane augmente et moins grande est la perméabilité, ce qui entraîne une diminution des décarboxylations et des déshydrogénations, etc. La cellule fonctionne en constance.

b) Le CO_2 et les ions H^+ (qui avec l'oxygène activé par les électrons vont donner de l'eau), sont les facteurs de l'effecteur M. E. C. où nous considérons

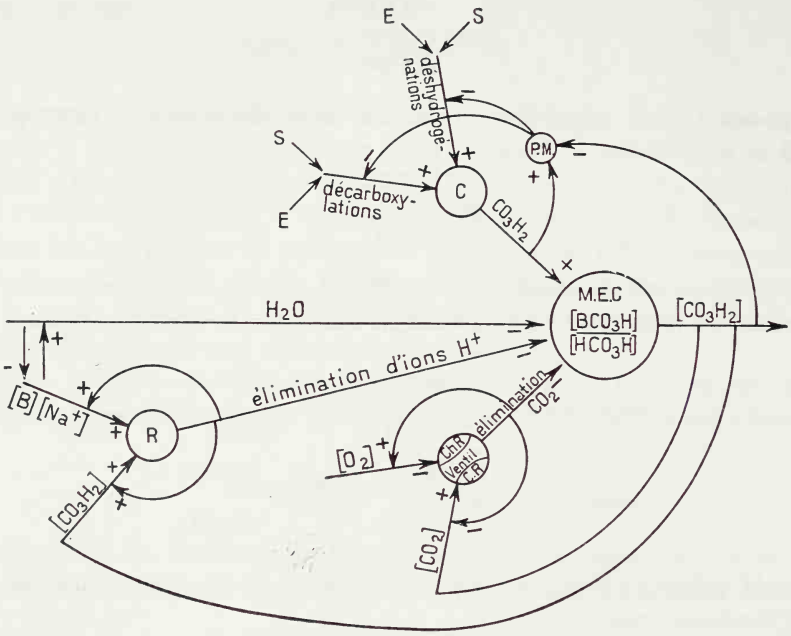


FIG. 45.

C, Cellules; E, Enzymes; S, Substrats; P. M., Potentiel de membrane; M. E. C., Milieu extracellulaire; R, Cellule tubulaire rénale; V, Ventilation; Ch. R., Chémorécepteurs; C. R., Centres respiratoires. (D'après LABORIT et WEBER. *La Presse Médicale*, 1958, n° 79, p. 1779-1781.)

plus particulièrement le maintien de son pH dans lequel intervient surtout le rapport $\frac{[CO_3H^-]}{[CO_3H_2]}$. L'effet choisi de cet effecteur est sa concentration en CO_3H_2. La formation cellulaire de CO_2 et H_2O sont des facteurs positifs de cette concentration. Plus celle-ci est grande, plus le potentiel de membrane diminue. Plus $[CO_3H_2]_e$ augmente dans l'équation d'Henderson exprimant le potentiel de membrane en fonction du rapport $\frac{[CO_3H_2^-]_i}{[CO_3H_2]_e}$, plus les décarboxylations et les déshydrogénations sont activées comme le montre la rétroaction négative sur un facteur négatif (moins par moins donne plus). Autrement dit, si des mécanismes ne venaient pas modifier la concentration en CO_3H_2, l'organisme (somme des cellules) « tendrait » de plus en plus à augmenter cette concentration, jusqu'à l'arrêt des processus métaboliques.

c) L'effecteur Ventilation, considéré pour son effet : élimination de CO_2 et H_2O, constitue un facteur négatif de la concentration en CO_3H_2. Les facteurs de la ventilation sont d'une part $[CO_3H_2]$ facteur positif particulièrement sur les centres respiratoires et $[O_2]$ facteur négatif par son action sur les chémorécepteurs.

L'élimination de CO_2 et H_2O a un effet rétroactif négatif sur $[CO_3H_2]$ (plus il en sort, moins il y en a : effet rétroactif négatif sur un facteur positif = travail en constance) et un effet rétroactif positif sur $[O_2]$ (plus on sort de CO_2 plus l'oxygénation est bonne : effet rétroactif positif sur un facteur négatif = travail en constance).

La ventilation fonctionne donc en constance.

d) L'effet de l'effecteur Rein est l'élimination d'ions H^+ qui est un facteur négatif de $[CO_3H_2)$. Les facteurs sont d'une part $[CO_3H_2]$ facteur positif, d'autre part $[Na^+]$, facteur positif, comme nous l'avons vu (*Fig.* 43). Ce schéma nous a montré aussi que plus il y a élimination d'ions H^+, plus on retient de Na^+ et de bicarbonates. Ces rétroactions positives sur des facteurs positifs caractérisent un fonctionnement « en tendance ».

e) Enfin, l'eau constitue un facteur négatif sur la concentration en CO_3H_2. Il y a interaction entre $[Na^+]$ et H_2O : plus on retient de Na^+ plus on retient d'eau, mais plus on retient d'eau, moins la concentration en Na^+ est grande.

En résumé, la concentration en CO_3H_2, effet considéré ici de l'effecteur M. E. C., est maintenue dans les limites physiologiques grâce à l'équilibre entre les facteurs positifs (production de CO_3H_2) et les facteurs négatifs (ventilation et excrétion rénale).

3° *pH — PCO_2 — Réserve alcaline.*

Nous avons vu que l'on appelle réserve alcaline le CO_2 total plasmatique, c'est-à-dire la somme du CO_2 lié aux cations avec CO_3H^- (les bicarbonates) et du CO_2 de CO_3H_2, tel qu'on le recueille après avoir fait agir sur le plasma, un acide et le vide. Le chiffre obtenu pour 100 ml de plasma est de 50 à 70 volumes p. 100. A moins de spécifier on sous-entend qu'il s'agit de la R. A. du sang veineux.

Le pCO_2 exprime le CO_2 libre, dissous dans le plasma et non combiné. C'est le CO_2 de CO_3H_2. Il dépend de sa pression partielle, que l'on peut connaître en dosant le CO_2 de l'air alvéolaire avec lequel il se trouve en équilibre (voir p. 25). Pour une pression partielle normale de 40 mm de Hg, le volume de CO_2 dissous dans 100 ml de plasma à la pression atmosphérique de 760 mm de Hg est obtenu par la formule :

$$\frac{40}{760} \times 100 \times 0{,}51^{\circ} = 2{,}68 \text{ vol. p. } 100.$$

$0{,}51^{\circ}$ représente le coefficient d'absorption du CO_2 pour le plasma à 38°.

Si le CO_2 total plasmatique (R. A.) est de 63 vol. p. 100 par exemple et que le CO_2 dissous tel que nous venons de le calculer est de 3 vol. p. 100, le rapport dans l'équation de Henderson sera : $\frac{60}{3}\frac{(CO_2 \text{ combiné})}{(CO_2 \text{ dissous})} = 20.$

La constante d'ionisation spécifique du système, le pK_2 étant de 6,1, le pH sera de 6,1 + log de 20, soit 6,1 + 1,30 = 7,40.

Ainsi, à l'état normal un volume de CO_2 dissous correspondra à 20 vol. de CO_2 combiné, on a donc 5 volumes de CO_2 dissous pour 100 de CO_2 combiné.

La seule détermination de la R. A. ne suffit donc pas à connaître l'état du pH extracellulaire. L'équation :

$$pH = pK_2 + \log \frac{CO_3H^-}{CO_3H_2}$$

est une relation entre trois facteurs : le pH, la concentration en CO_3H_2 et celle en bicarbonates. La connaissance de deux facteurs est nécessaire et suffisante pour connaître le troisième.

4° *Causes des variations de l'équilibre acide-base.*

Le pH normal varie entre 7,30 et 7,40. La réserve alcaline entre 50 et 70 vol. de CO_2 pour 100. Entre ces valeurs normales apparaissent des fluctuations quotidiennes dues à l'augmentation du CO_2 et de l'acide lactique après effort musculaire par exemple où l'élévation de R. A. en période digestive du fait du passage de HCl dans le liquide gastrique.

Si le résultat du travail métabolique en aérobiose n'aboutissait qu'à la libération de CO_3H_2, comme nous l'avons supposé dans une première approximation, la ventilation suffirait à maintenir l'équilibre acide-base dans ses limites normales.

Mais en fait, même à l'état physiologique le métabolisme cellulaire produit des substances acides ou alcalines.

Les albumines donnent des acides aminés qui peuvent être oxydés ou servir à la resynthèse de molécules protéiques. Certains d'entre eux contiennent du soufre et donnent comme résidu de l'acide sulfurique. Les graisses phosphorées et les nucléoprotéines donnent de l'acide phosphorique, de l'acide urique. Les graisses libèrent des acides gras. Lorsqu'elles peuvent être complètement brûlées dans le cycle de Krebs elles aboutissent alors au CO_2, sinon il apparaît des corps cétoniques. C'est le cas de régimes mal équilibrés et d'affections comme le diabète. Le glycogène peut donner de l'acide lactique, mais en aérobiose celui-ci disparaît pour redonner du glycogène. Certains aliments fournissent de l'acide oxalique.

Quant aux bases, elles proviennent surtout d'aliments végétaux riches en sels d'acides organiques. Ceci explique pourquoi l'urine des herbivores est alcaline en dehors du jeûne. Le rein produit de l'NH_3.

On s'explique qu'un état d'anurie complète puisse être supporté pendant plusieurs jours car la fonction ventilatoire sera longtemps suffisante tant que le métabolisme cellulaire ne sera pas encore profondément perturbé. Mais en définitive le rein demeure indispensable à l'élimination des acides plus dissociés que le CO_3H_2. En effet, ces acides prendront la place de l'anion CO_3H^- sur les cations, abandonnant un ion H^+ qui avec CO_3H^- donnera

CO_3H_2 peu dissocié, majorant le dénominateur de l'équation d'Henderson, élevant le pCO_2 veineux et activant la ventilation. CO_2 et H_2O seront ainsi éliminés. Le pH sera maintenu proche de la normale. Mais la concentration cationique du milieu extracellulaire, c'est-à-dire en fait sa concentration en Na^+, a des limites. On a pu dire que le rôle des reins était essentiellement de réabsorber le bicarbonate de soude pour faire une « économie de bases », la dissociation électrolytique de l'eau suffisant à assurer le maintien du pH grâce au fonctionnement ventilatoire du fait que les réactions d'équilibre $CO_2 + H_2O \rightleftarrows CO_3H_2 \rightleftarrows H^+ + CO_3H^-$ se déplacent alors vers la gauche, diminuant ainsi H^+. On voit que cette opinion n'est que partiellement exacte, car si l'excrétion anionique rénale n'existait pas, les anions autres que CO_3H^-, bien que tamponnés temporairement, ne pouvant utiliser la voie d'élimination pulmonaire, ne tarderaient pas à s'accumuler jusqu'à saturation des bicarbonates. Une telle affirmation reviendrait donc à dire que l'on pourrait vivre sans rein à condition d'être sous perfusion intraveineuse de bicarbonate de Na.

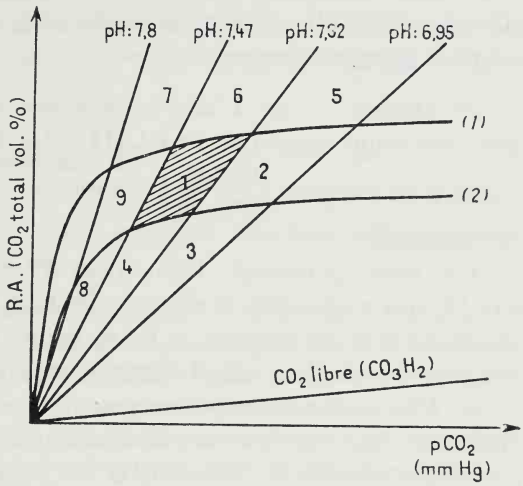


Fig. 46.

Le diagramme de Van Slyke (*Fig.* 46) est une représentation commode pour déterminer, connaissant deux facteurs de l'équation d'Henderson-Hasselbach, l'état d'acidose ou d'alcalose, compensé ou décompensé. On parle d'acidose ou d'alcalose compensées, lorsque le pH demeure encore normal et que la perturbation ne porte que sur la R. A., décompensées, quand cette modification de la R. A. s'accompagne d'une élévation ou d'un abaissement du pH.

Ces diverses courbes délimitent une zone dite « normale » (secteur 1) comprise entre les pH 7,32 et 7,47, un pCO_2 voisin de 40 mm de Hg et une R. A. voisine de 60 volumes. En dehors de cette zone on a affaire à une acidose ou une alcalose compensées ou non compensées.

1° **Acidose.** — *a*) Elle peut être d'*origine métabolique* : acides fixes cétoniques dans le diabète sucré et le jeûne, au cours desquels l'organisme « brûle » ses substrats endogènes (protides, lipides) ; acide lactique avec les anesthésiques puissants ou l'anoxie au cours d'un exercice musculaire violent. Ces acides « fixes » déplacent le CO_3H_2 des bicarbonates, ce qui abaisse le rapport $\frac{[CO_3H^-]}{[CO_3H_2]}$ et entraîne une acidose primitive (secteur 2), qui va être partiellement compensée par la ventilation qui élimine du CO_2, ce qui diminue la R. A. et nous conduit au secteur 3. Enfin, l'action combinée du poumon continuant à éliminer du CO_2 et du rein réabsorbant des bicarbonates CO_3H,

conduit au rétablissement du rapport normal $\frac{[CO_3H^-]}{[CO_3H_2]} = \frac{20}{1}$ qui se matérialise par un pH normal, mais avec une R. A. diminuée : le secteur 4 correspond à l'acidose métabolique compensée.

b) Elle peut être d'*origine pulmonaire* (élimination déficiente). Elle se caractérise par une augmentation de la R. A. due à l'augmentation de $[CO_3H_2]$ mais chute du pH par diminution du rapport $\frac{[CO_3H^-]}{[CO_3H_2]}$. Le secteur 5 correspond à une acidose gazeuse décompensée. Le rein éliminant des ions H^+ et retenant des CO_3H^-, tend à rétablir un rapport $\frac{[CHO_3^-]}{[CO_3H_2]}$, ce qui se traduit par un retour du pH à la normale mais avec une R. A. élevée (secteur 6 : acidose gazeuse compensée).

2° **Alcalose.** — *a*) L'*alcalose d'origine métabolique* est souvent due à une administration excessive de CO_3H^-. La R. A. augmente, ainsi que le pH, puisque le rapport $\frac{[CO_3H^-]}{[CO_3H_2]}$ augmente (secteur 7 : alcalose métabolique décompensée).

Les reins diminuent l'excrétion d'ions H^+, favorisant la formation de CO_3H_2 qui augmente, et élimine des CO_3H^- et du Na^+. Le pH descend par rétablissement du rapport, la R. A. demeurant encore supérieure à la normale (secteur 6 : alcalose métabolique compensée).

b) L'*alcalose ventilatoire* est peu fréquente; elle peut être due à l'hyperventilation qui entraîne une diminution de CO_3H_2; alors que le pH augmente par augmentation du rapport, la R. A. peut baisser faiblement (secteur 9 : car dans cette zone, les courbes nous montrent que la R. A. est surtout constituée par les bicarbonates) ou d'une façon plus nette (secteur 8). Ces deux secteurs correspondent à l'alcalose gazeuse décompensée. Le rein retient des ions H^+ et élimine du Na^+ et des bicarbonates, ce qui diminue la R. A. et le rapport $\frac{[CO_3H^-]}{[CO_3H_2]}$ qui s'accompagne d'une chute du pH (secteur 4 : alcalose respiratoire compensée). Au cours d'une telle alcalose, le taux de CO_2 diminuant, l'hémoglobine libère plus difficilement son oxygène. En hypothermie, qui s'accompagne déjà d'une moins grande production de CO_2 par les cellules, la perte supplémentaire du CO_2 par hyperventilation entraîne une faible dissociation du HbO_2 et l'on peut avoir une anoxie tissulaire malgré une parfaite oxygénation sanguine.

5° *Dissociation électrolytique de l'eau extracellulaire.*

Les réactions d'équilibre

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons CO_3H_2 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3$$

nous font comprendre que le départ du CO_2 au niveau des poumons, déplaçant l'équilibre précédent vers la gauche aboutit à une régulation du pH par la simple variation de la dissociation électrolytique de l'eau extracellu-

laire. Tout l'équilibre acide-base pourrait ainsi résider dans les variations de cette dissociation électrolytique. Le produit $H^+ \times OH^-$ devant rester constant, l'invasion du milieu extracellulaire par des ions H^+ aboutira à une rétrocession de la dissociation électrolytique de l'eau, diminuant la concentration de OH^- jusqu'à ce que le produit de H^+ par OH^- soit revenu à sa valeur primitive $= 10^{-14}$. L'importance de ce mécanisme ne peut être appréciée avec précision. Il intervient peut-être aussi dans le métabolisme de l'eau elle-même, mais il ne suffit pas à expliquer la disparition indispensable des anions forts issus du métabolisme cellulaire et dont le fonctionnement rénal est le facteur essentiel. En effet, nous venons de signaler qu'il ne suffit pas pour eux d'être momentanément tamponnés par les cations, provoquant alors effectivement des variations de la dissociation électrolytique de l'eau extracellulaire, mais que l'organisme doit s'en débarrasser activement sous peine d'évoluer vers l'acidose décompensée.

APPENDICE

Nous voudrions, avant d'abandonner ce paragraphe de l'équilibre acide-base, attirer l'attention sur certains faits intéressants à signaler.

Expérimentation animale à ventilation constante. — Si sur un animal curarisé, intubé et branché sur un appareil à ventilation artificielle, on équilibre celle-ci de telle manière que les échanges pulmonaires entre sang et air alvéolaire équilibrent exactement l'intensité des processus métaboliques cellulaires, on peut constater la parfaite stabilité de l'équilibre acide-base. Si, sans changer la ventilation on perturbe alors le métabolisme, par une perfusion d'adrénaline par exemple, le moyen essentiel de régulation étant bloqué, on peut étudier en suivant le CO_2 total plasmatique, le pH et l'oxymétrie, les perturbations consécutives de l'équilibre acido-basique. Un fait intéressant apparaît alors, qui consiste dans l'augmentation de l'excrétion de CO_2 malgré la ventilation constante, du fait d'une augmentation de la pCO_2 sanguine et de ce fait alvéolaire. L'animal meurt lorsque l'hémoglobine est entièrement sous forme de carboxy-hémoglobine, malgré l'augmentation brutale de la pCO_2 et du CO_2 ventilé. Tous les systèmes tampons sont alors épuisés.

Rôle du Cl^-. — Alors que les autres anions forts (S et P) sont surtout abondants dans la cellule, tout nous porte à croire que la richesse du plasma en Cl^-, anion très dissocié, lui permet de trouver en lui un volant anionique dont il peut jouer pour libérer plus ou moins le Na^+. L'excrétion chlorée au niveau de l'estomac et des liquides intestinaux a peut-être une importance dans la régulation de l'équilibre acide-base qui, bien connue, n'a jusqu'ici pas suffisamment retenu l'attention. Alors que les lavages gastriques que nous avons pratiqués chez le Chien normal ne retirent qu'un liquide à pH proche de la neutralité, le lavage gastrique après l'injection intraveineuse d'acide lactique par exemple, ramène un liquide franchement acide et permet le retour du pH sanguin à la normale si l'invasion acide n'a pas été trop importante.

Le Cl^- apparaît ainsi comme un des véhicules possibles utilisé par l'organisme pour éliminer ses ions H^+ et sans doute aussi pour régler, en échange avec l'anion faible HCO_3, l'état d'ionisation du Na, donc l'action de cet ion sur le métabolisme cellulaire.

Rôle des endocrines. — C'est un fait sur lequel on insiste classiquement assez peu que, par la régulation qu'ils commandent des métabolismes hydrique et sodé, l'hormone antidiurétique hypophysaire et les corticoïdes surrénaux, en particulier l'aldostérone, interviennent de façon importante dans l'équilibre acide-base (voir *Fig.* 47).

Systèmes tampons et potentiel de membrane. — Comme nous l'avons signalé en commençant, l'existence des systèmes tampons a pour résultat le maintien d'un pH extracellulaire nécessaire à celui d'un potentiel de membrane autour d'une valeur moyenne, grâce à la régulation de l'activité métabolique. Dans la formule :

$$Pm = \frac{RT}{F} \lg n. \frac{[Ki]}{[Ke]} \frac{[Nae]}{[Nai]} \quad \frac{[Hi]}{[He]} \frac{[CO_3Hi]}{[CO_3He]}$$

on voit que l'accroissement de [He] [CO^3He] favorise la dépolarisation, alors que celui de [Nae] favorise la repolarisation, ce qui revient à dire que le rapport $\frac{[Na_eCO_3H_e]}{[H_eCO_3H_e]}$ est capable de « tamponner » le potentiel de membrane.

Mais en fait on voit que le facteur essentiel dans cette formule, celui qui va tenir tous les autres sous sa dépendance, c'est [Hi] [CO^3Hi] expression de l'intensité métabolique. Il est bon cependant d'ajouter que la mobilité des ions H^+ et CO^3H^- n'est sans doute pas la même. Le CO_2 présente une solubilité dans les lipides membranaires qui lui permet une diffusion plus rapide que l'ion H^+ entre les milieux extra et intracellulaires. On peut penser que certains comportements cellulaires différents, en présence d'acidose métabolique ou d'acidose gazeuse par exemple, peuvent trouver dans ce fait une explication.

VI. — L'ÉQUILIBRE HYDRO-MINÉRAL

Il est intimement lié au précédent. Cependant, si les perturbations de l'équilibre acide-base ont leur source à peu près exclusive dans le métabolisme cellulaire, pourvoyeur d'ions H^+ dont la libération, la mobilisation et l'excrétion peuvent être perturbées, l'origine des perturbations de l'équilibre hydro-minéral peut également se trouver dans le défaut des apports venus du milieu extérieur. Cet équilibre pourrait donc être traité dans le chapitre réservé à la nutrition.

Le rôle de l'eau et des ions, tant dans le fonctionnement métabolique que dans le maintien de l'équilibre acide-base, et inversement l'importance des processus métaboliques dans la régulation de l'équilibre hydro-minéral, nous ont décidé à le traiter avec l'étude du milieu intérieur.

A. — MÉTABOLISME HYDRIQUE

Distribution. — L'eau constitue 40 à 65 % du poids du corps avec une moyenne de 55 % pour l'homme adulte et de 47 % pour la femme. Elle est distribuée entre le compartiment extracellulaire (plasma et liquide extracellulaire) qui représente environ un quart de l'eau totale du corps, et le compartiment intracellulaire qui contient les trois autres quarts.

On doit noter que la quantité relative d'eau va en décroissant de l'embryon (90 % du poids du corps) jusqu'à l'âge adulte.

DISTRIBUTION HYDRIQUE.

Compartiment	*% du poids du corps*	*ml. d'eau pour un homme de 70 kgs*
Extracellulaire	15-17	10,500
Plasma	4-5	3,200
Liquide interstitiel	11-12	7,300
Intracellulaire	40-45	31,500

Ces chiffres ont été obtenus en étudiant la distribution de l'antipyrine ou de l'eau lourde ou oxyde de deutérium. Les résultats sont assez variables, du fait des variations de la quantité de graisse, avec les individus.

On peut encore utiliser le poids spécifique du corps comme base de calcul de l'eau totale.

Le volume plasmatique, nous l'avons dit (p. 158), peut être mesuré par plusieurs techniques, en particulier celle utilisant des colorants, des globules rouges ou de la sérum albumine marqués.

Le liquide extracellulaire peut être mesuré par une méthode employant une substance ne pénétrant pas dans les cellules. Connaissant la quantité injectée et sa concentration plasmatique étant mesurée, on en déduit le volume des liquides extracellulaires. La mesure séparée du volume plasmatique permet de préciser par soustraction le volume des liquides interstitiels. Nous avons dit les résultats variables obtenus avec des substances différentes (inuline, manitol, thiocyanate, radiosodium). Les résultats obtenus avec l'inuline paraissent être les plus près de la réalité alors que thiocyanate et sodium n'ont aucune précision car ces produits pénètrent dans les cellules.

Quant à l'eau intracellulaire, certains faits nous obligent à ne pas la considérer comme identique dans sa constitution physique à l'eau extracellulaire. Les phénomènes d'ionisation, que celle-ci favorise, n'ont certainement pas, dans la cellule, la même intensité, les mêmes mécanismes, ni la même importance. La structuration de l'eau intracellulaire favorisant les réactions enzymatiques et l'apparition des radicaux libres, interdit dans l'état actuel de nos connaissances toute généralisation simpliste des phénomènes reconnus dans la solution que représente le milieu extracellulaire, aux processus endocellulaires.

Le bilan hydrique. — L'organisme tire son eau :

a) Des boissons (1 200 ml/24 h) — de l'eau de constitution des aliments (1 000 ml/24 h).

b) De l'eau d'oxydation : 300 à 500 ml/24 h. Cette eau métabolique est fournie par la combustion des aliments :

100 g de graisse fournissent	107 g d'eau.
100 g d'hydrates de carbone	55 g d'eau
100 g de protéines	41 g d'eau.

Les pertes se font de quatre façons différentes :

— par la peau, sous forme de transpiration ou de perspiration insensible : 500 ml/24 h. en moyenne, au repos, en climat tempéré.

— par les poumons sous forme de vapeur d'eau : 500 ml /24 h dans les mêmes conditions.

— par le rein comme urine : 1 500 ml /24 h en moyenne.
— par les intestins dans les matières fécales : très variables : 150 ml /24 h.
— la sécrétion lactée est une voie d'excrétion temporaire chez la femme.

Les pertes d'eau peuvent augmenter considérablement dans de nombreux états pathologiques ainsi que dans des environnements anormaux. Il existe des balancements entre ces différentes voies de déperdition hydrique.

Facteurs influençant la distribution de l'eau dans l'organisme. — L'eau, étant le solvant du milieu extracellulaire, fait que les substances qu'elle dissout interviennent grandement dans sa distribution.

a) Les composés organiques à petites molécules (glucose, urée, aminoacides) diffusant librement à travers la membrane cellulaire, n'ont pas d'importance sur la distribution de l'eau.

b) Les substances à poids moléculaire élevé, en particulier les protéines plasmatiques, ont au contraire une influence prépondérante sur les échanges entre le sang et les liquides interstitiels. Elles agissent donc sur le transfert de l'eau entre ces deux compartiments et non sur la quantité d'eau totale.

c) Les électrolytes inorganiques, largement distribués et échangés, sont le facteur essentiel de la distribution et de la rétention de l'eau dans l'organisme. Des travaux récents ont montré que le Na^+ peut pénétrer dans le compartiment intracellulaire. Selon Deane et Smith, un taux de 37 mEq de Na^+ par litre d'eau intracellulaire peut être considéré comme normal. D'autre part, il est maintenant certain que le Na^+ peut s'échanger à travers la membrane cellulaire avec le K^+. Nous avons envisagé les raisons physiques qui nous permettent de comprendre pourquoi il peut ainsi entraîner avec lui, plus facilement que le K^+, de l'eau de solvatation (du fait du moindre volume de son noyau) (voir p. 15) et le danger que représente probablement pour la cellule vivante dont l'eau a une structure cristalline, l'intrusion dans son protoplasme de cet ion et de son eau de solvatation.

Les corticoïdes cortico-surrénaux, en particulier l'aldostérone ainsi que l'A. C. T. H., influencent les gradients ioniques entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule, probablement par l'intermédiaire de leur action sur les processus enzymatiques. Sous leur influence le sodium intracellulaire peut augmenter et une nouvelle distribution de l'eau entre les compartiments intra- et extracellulaires se réaliser.

Régulation du métabolisme hydrique. — *a*) La première cause régulatrice est évidemment *la soif*. Son mécanisme, encore discuté, fait appel soit à des *causes locales*, sécheresse de la bouche (déshydratation générale diminuant la sécrétion salivaire, blocage de cette sécrétion par l'atropine, etc...), soit à des *causes générales* influençant les centres nerveux. Ceux-ci seraient mis en jeu par les modifications des concentrations salines dans le sang ou directement par voie nerveuse, à partir des modifications générales cellulaires consécutives à la déshydratation.

Mais le fait de dériver complètement les salives de l'animal l'oblige à boire plus souvent, mais pas en plus grande quantité. Par ailleurs, la bouche sèche des grands hémorragiques a une origine anhydrémique générale et

l'injection de soluté salé hypertonique provoque une soif intense. Pour certains la déshydratation cellulaire (?) consécutive en serait la cause.

b) La deuxième est sans doute une cause métabolique. L'accroissement métabolique s'accompagne d'une libération cellulaire accrue de CO_3H_2 dans le milieu extracellulaire d'où résultera une rétrocession de la dissociation électrolytique de l'eau extracellulaire liée à la production d'eau métabolique.

c) Mais l'acidose augmente la diurèse et peut conduire secondairement à la déshydratation. L'alcalose, inversement, diminue la diurèse et l'on retrouve là le rapport bien connu entre la base essentielle extracellulaire, le sodium et la rétention hydrique.

d) Le rôle du rein apparaît donc dominant. Il se trouve régulé par deux types d'hormones :

— *L'hormone antidiurétique* hypophysaire qui diminue la diurèse et dont la sécrétion paraît dépendre des osmorécepteurs, en d'autres termes de la *concentration* sodée des liquides extracellulaires. Elle augmente la réabsorption de l'eau par les tubes rénaux. Sa sécrétion est sous la dépendance des noyaux supra-optiques de l'hypothalamus antérieur, qui envoie des fibres sécrétrices à la neuro-hypophyse par la voie supra-optico-hypophysaire (voir infra-p. 311 et p. 405) et (*Fig.* 47 et 71).

— Les *hormones cortico-surrénales* et en premier lieu l'*aldostérone*. Certaines zones vasculaires sensibles paraissent capables de détecter les variations du *volume* intravasculaire et de déclencher la sécrétion d'aldostérone. Mais les variations de la teneur de l'organisme en sodium sont également un des facteurs de cette sécrétion, toute déplétion sodée la déclenchant. La surcharge potassique, qui possède le même effet, n'agirait que par la déplétion sodée qu'elle engendre. De toute façon, on peut dire que si l'H. A. D. règle les concentrations des liquides extracellulaires en réglant la diurèse hydrique, l'aldostérone règle les quantités en agissant sur la réabsorption tubulaire du sodium et de l'eau. Dans l'insuffisance surrénale aiguë on observe une polyurie initiale.

L'action de l'aldostérone sur le tube rénal paraît se résumer ainsi :

— sur le tube proximal : activation de l'échange entre ions Na^+ filtrés et H^+.

— sur le tube distal : activation de l'échange entre ions Na^+ contre ions K^+ et accessoirement H^+.

Mais l'action de l'aldostérone est également sensible sur les glandes sudoripares et le tube digestif.

La schématisation cybernétique. — La schématisation de ces processus de régulations est fournie dans la figure 47 qui donne par cela même une idée dynamique, bien qu'incomplète, des relations étroites existant entre le métabolisme et l'équilibre hydrominéral d'une part, l'équilibre acide-base d'autre part. En effet, dans ce schéma cybernétique, l'effet primordial dont nous avons choisi d'étudier la régulation, se trouve être la concentration extracellulaire en CO_3H_2, elle-même sous la dépendance du rapport $\frac{BHCO_3^-}{H + CO_3H^-}$.

Or il est intéressant de constater comment s'enchaînent les régulations et comment, en particulier, l'hormone antidiurétique et l'aldostérone sont capables, l'une en réglant la concentration sodée, l'autre les volumes hydriques, d'intervenir de façon déterminante sur le pH même du L. E. C.

On devine aussi les relations existant entre la ventilation et la régulation

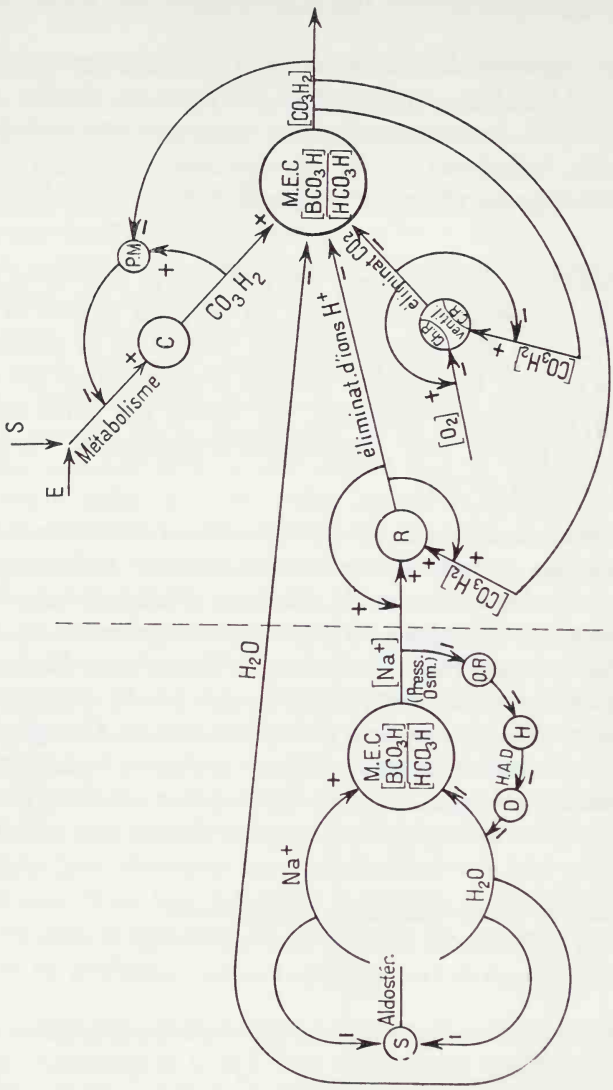


FIG. 47.

S, Surrénales; *M. E. C.*, Milieu extra-cellulaire; *O. R.*, Osmorécepteurs; *H*, Hypophyse; *D*, Diurèse; *H. A. D.*, Hormone antidiurétique, *R*, Rein; *Ventil.*, Ventilation; *Ch. R.*, Chémo-récepteurs; *C. R.*, Centre respiratoire; *Press. Osm.*, Pression osmotique; *C.*, Cellule; *P. M.*, Potentiel de membrane; *Aldostér.*, Aldostérone.

hydrominérale puisque la rétention ventilatoire de CO_2, capable d'augmenter la réabsorption rénale de Na^+ et par voie de conséquence celle de l'eau, établit ainsi un moyen de régulation du pH extracellulaire alors qu'inversement une alcalose gazeuse par hyperventilation réduira la réabsorption sodée.

Il est juste enfin, en terminant, de ne pas passer sous silence les *ajustements neuro-vasculaires* engendrés par de tels déséquilibres lorsqu'ils demeurent dans les limites physiologiques. C'est ainsi que toute acidose légère, du fait de l'augmentation du tonus vasculaire indirecte (adrénalino-sécrétion) qu'elle engendre, de l'accélération du rythme et du débit cardiaque, de

l'hypertension artérielle consécutive, augmentera le débit de perfusion au niveau des émonctoires, poumons et reins, accroissant ainsi leur activité fonctionnelle et permettant d'activer le retour à des valeurs homéostasiques, des rapports acido-basiques du milieu extracellulaire.

B. — MÉTABOLISME MINÉRAL

Son importance est aussi grande que celle des substances organiques. Ces substances minérales sont en effet des constituants essentiels des cellules. Elles entrent dans la composition de certaines substances respiratoires et de certains systèmes enzymatiques. Elles règlent la perméabilité des membranes cellulaires, contrôlent donc le métabolisme et l'excitabilité cellulaire. Elles entrent dans la constitution du squelette et lui donnent sa rigidité. Elles interviennent, comme nous le savons, dans l'équilibre hydrique et acide-base. L'iode, enfin, intervient dans la fonction thyroïdienne et de ce fait sur les processus métaboliques.

Le sodium

C'est l'élément minéral le plus abondant du L. E. C. Il est associé au Cl^- et au HCO^3 dans la régulation de l'équilibre acide-base. Il domine le maintien de la pression osmotique des liquides organiques. Il est nécessaire à l'excitabilité cellulaire et à la perméabilité des membranes. Il régularise la quantité et la répartition de l'eau dans l'organisme dans le compartiment extracellulaire.

La distribution est la suivante :

Liquides et tissus	*mg pour* 100 *ml ou* 100 *gr*
Sang total	160 (70 mEq/l)
Plasma	330 (143 mEq/l)
Cellules	85 (37 mEq/l)
Tissu musculaire	60-160
Tissu nerveux	312

Sources et besoins journaliers. — La source est l'absorption de sels de Na, principalement de chlorures dans la nourriture.

Les besoins journaliers, classiquement considérés, se situent entre 5 et 15 g. Mais ils n'avaient pas été calculés en réduisant l'apport chloruré sodique et la plus grande partie du sel retrouvé dans l'urine était l'excédent de l'apport digestif. Dahl a repris récemment cette étude en contrôlant l'apport chloruré sodique. Au cours de ces expériences, des hommes adultes soumis à un apport journalier de 100 à 150 mg de Na^+ perdent moins de 25 mg de Na^+ par jour, ce qui représente les pertes minima dans la sueur. Dahl estime que les pertes obligatoires (non réductibles) de Na^+ par jour sont les suivantes : urine : 5-35 mg — fèces : 10-125 mg — peau : 25 mg, soit au total, 40 à 185 mg.

La voie de déperdition saline la plus sujette aux variations est la sueur, mais même dans ce cas elle peut être minimisée pendant l'exposition à des températures élevées, après une période d'adaptation de quelques jours. On peut conclure de tout ceci, avec Dahl, qu'un maximum d'apport chloruré

sodique journalier de 5 g peut être recommandé chez l'adulte normal. Notons que cette quantité représente à peu près la moitié des quantités habituellement absorbées spontanément. Mais, l'absorption de 5 g de ClNa par jour est *dix fois* la quantité nécessaire au maintien d'une balance chlorurée sodique équilibrée. En cas d'hypertension on peut conseiller un apport journalier ne dépassant pas 1 g par jour.

Métabolisme. — Il est régi par le fonctionnement cellulaire d'une part, mais surtout par le fonctionnement rénal sous l'influence des stéroïdes corticosurrénaux d'autre part.

En cas d'insuffisance corticosurrénale, une diminution du sodium sérique et un accroissement de son excrétion rénale surviennent. Dans les affections chroniques du rein avec acidose, une déplétion sodée peut survenir du fait de l'insuffisante réabsorption sodée et de la perte du sodium neutralisant les anions.

En environnement chaud, à moins d'une excellente adaptation, une sudation abondante provoque une perte considérable de Na; des crampes, des céphalées, nausées et diarrhées peuvent apparaître. Encore le rôle d'une hypokaliémie coexistante et celui de l'hypochlorémie doivent-ils être étudiés séparément, la responsabilité de chacun de ces éléments n'étant pas encore très précise. Il en est de même dans les syndromes cliniques de déplétion sodée.

Dans la maladie de Cushing et dans les apports thérapeutiques exagérés de corticoïdes surrénaux, dans certaines néphropathies et dans l'insuffisance cardiaque, on peut rencontrer au contraire une rétention sodée avec hypernatrémie. Une perte d'eau brutale, comme il peut en survenir dans le diabète insipide, est capable d'élever la concentration sodée. En clinique, les thérapeutiques chlorurées sodiques hypertoniques intempestives sont parfois à incriminer. Il a été montré que le placenta élabore des hormones ayant des effets de rétention saline, expliquant les rétentions hydrosalines de la grossesse.

Mencely et Ball (1958) ont étudié sur le rat les effets d'une ingestion chronique de quantités importantes de ClNa (2,8 à 9,8 % du régime). Les animaux nourris avec un régime contenant 7 % ou plus de ClNa constituent une néphrose avec œdème et hypertension, anémie, lipémie, hypoprotéinémie sévère et azotémie. Tous les animaux en meurent et l'autopsie montre des lésions artériolaires graves. L'hypertension est observée uniformément avec des régimes allant de 2,8 à 9 % de ClNa et l'hypertension est parallèle à la richesse en ClNa du régime. La survie des animaux d'expérience est également très diminuée. Fait important, l'adjonction de chlorure de potassium au régime hyperchloruré sodique provoque un allongement considérable de la survie, mais l'action du ClK sur l'hypertension n'est sensible que dans les régimes les plus riches en ClNa.

Laborit, Huguenard et coll. ont insisté depuis plusieurs années sur le danger du Na en période post-agressive. Sur un organisme normal les systèmes de régulation sont le plus souvent capables de maintenir la concentration sodée extracellulaire. Les perturbations de ces systèmes risquent de livrer la cellule à ses seules possibilités métaboliques dans le maintien des gradients sodés et potassiques de chaque côté de la membrane. Après ce que nous avons signalé concernant la fibre musculaire, on comprend que le système cardio-vasculaire soit un des premiers à souffrir d'un accroissement de la concentration sodée extracellulaire.

Appendice. — Nous pourrions résumer nos connaissances concernant l'ion Na en disant que cet ion est indispensable à l'excitabilité cellulaire, puisqu'il doit se trouver dans le milieu extracellulaire et traverser la membrane pour que la cellule puisse répondre à une excitation par un potentiel d'action. Ensuite, quel que soit le mécanisme plus ou moins discutable envisagé pour expliquer son retour dans le milieu extracellulaire, un fait demeure : la nécessité pour ce faire d'un métabolisme cellulaire actif. Tout porte donc à croire que ce métabolisme devra nécessairement être d'autant plus intense que l'échange restitutif de cet ion se fera contre un gradient plus élevé, en d'autres termes que la concentration sodée extracellulaire sera plus importante. Ce fait explique sans doute la nocivité de l'alimentation hypersodée expérimentale rapportée précédemment, de même que le danger de cet ion dans les cas où le métabolisme, en particulier celui des fibres du système cardio-vasculaire, est perturbé pour une raison quelconque (anoxie ou hypoxie sous quelque forme que ce soit).

D'autre part, lié à HCO_3 il constitue un élément essentiel du maintien de l'équilibre acide-base du milieu extracellulaire et par voie de conséquence de la polarisation membranaire et de l'intégrité des processus métaboliques. Au contraire du K^+, au métabolisme duquel le sien est étroitement lié, sa situation à peu près exclusivement extracellulaire aboutit à une régulation, dont les mécanismes se situent entre le milieu extracellulaire et le milieu extérieur, au niveau de la cellule tubulaire rénale, alors que celle du potassium, ion dont la place est essentiellement intracellulaire, met en jeu des mécanismes qui se situent de chaque côté de la membrane cellulaire. De toute façon, de nombreux faits restent encore obscurs, car il est par exemple impossible de considérer de la même façon le Na lié aux protéines, celui lié aux bicarbonates et celui lié au Cl^-, car en définitive la forme agissant au niveau de la membrane est sans doute la forme ionisée, et chacune de ces combinaisons a un degré d'ionisation différent.

Le potassium.

Nous avons déjà envisagé les raisons physiques probables qui permettent de comprendre que cet ion soit l'ion essentiel du milieu intracellulaire (voir p. 16), mais sa présence dans le milieu extracellulaire, bien qu'en faible quantité, est d'une importance considérable, car le rapport entre ses concentrations intra et extracellulaire, suivant la formule de Nernst, influence le potentiel de membrane et l'activité cellulaire (voir p. 116).

Sources et besoins. — L'apport alimentaire est d'environ 4 g par jour.

DISTRIBUTION.

Liquides et tissus	*mg pour 100 ml ou 100 gr*
Sang total.	200 (50 mEq/l)
Plasma	20 (5 mEq/l)
Cellules.	440 (112 mEq/l)
Muscles.	250-400
Nerfs.	530

Métabolisme. — Deux notions le dominent :

— *Ion intracellulaire,* il ne peut être maintenu dans la cellule que du fait des processus métaboliques. Toute perturbation de ces derniers s'accompa-

gnera le plus souvent du passage de l'ion dans les espaces extracellulaires et d'une déplétion plus ou moins stable de la cellule.

— *Sa concentration dans le liquide extracellulaire*, qui a fait l'objet de multiples travaux, n'a d'intérêt qu'en connaissance de la concentration intracellulaire. Un déficit en potassium n'est mis en évidence par une hypokaliémie, qu'à un stade tardif d'un bilan potassique négatif. Des biopsies musculaires, montrant un appauvrissement important en K cellulaire avec une kaliémie normale, l'ont confirmé.

Le rôle physiologique du K ne peut donc être interprété qu'en ayant présent à l'esprit que seul importe le rapport $\frac{[Ki]}{[Ke]}$ (voir p. 116). L'établissement des courbes d'excitabilité neuromusculaire et l'étude de leurs variations peuvent, en clinique, combinées au bilan des entrées, des sorties du K et de la Kaliémie, fournir des renseignements approximatifs, mais utiles (Laborit et coll.).

Ces deux notions précisées, on comprend que le métabolisme du K, sa concentration intracellulaire [Ki] et extracellulaire [Ke] étroitement liées aux processus métaboliques, influencent considérablement le fonctionnement cellulaire en général. Les muscles striés et lisses, le système nerveux, sont très sensibles aux variations du rapport $\frac{[Ki]}{[Ke]}$. L'activité du muscle cardiaque est sous sa dépendance étroite.

Les reins sont les principaux organes d'excrétion du K. Non seulement ils le filtrent au niveau du glomérule, mais encore ils l'excrètent au niveau des tubules, en échange avec des ions Na^+ qui sont réabsorbés (voir p. 309).

Les possibilités d'excrétion potassique par le rein sont si grandes que l'hyperkaliémie ne survient pas, même si l'on administre des doses importantes mais sous un débit faible, pourvu que le fonctionnement rénal soit satisfaisant. En cas contraire, on ne doit évidemment pas donner de K par voie intraveineuse jusqu'à ce que le collapsus circulatoire, la déshydratation ou l'insuffisance rénale soient corrigées.

Hyperkaliémie. — On conçoit qu'elle est susceptible d'apparaître dans deux circonstances :

— Si le fonctionnement rénal est perturbé;

— Si la cellule a perdu une quantité importante de K et que celui-ci n'a pas encore été excrété.

Enfin, dans la maladie d'Addison on note une hyperkaliémie avec hyperkalicytie*.

La perte de potassium par la cellule se constate dans toute souffrance cellulaire, anoxie, hémorragie, choc et acidose, comme conséquence des perturbations métaboliques et de l'abaissement du rapport $\frac{[Hi]}{[He]}$. L'excitation du sympathique et l'adrénaline, de même que la glycogénolyse, libèrent le potassium de la cellule hépatique et vraisemblablement des autres cellules, en particulier des fibres musculaires du système cardio-vasculaire, augmentant leur tonus. Pendant le travail musculaire intense, le K quitte le muscle tandis que le Na y pénètre. Cet échange est généralement rapidement réversible en dehors de la fatigue intense.

* Ce néologisme que nous avons créé en 1955 paraît actuellement accepté.

Hypokaliémie. — Due le plus souvent à un apport insuffisant après une perte cellulaire plus ou moins importante.

Elle se rencontre dans tous les états cataboliques, avec une balance azotée négative, dans les pertes de liquides gastro-intestinaux (diarrhées, fistules, vomissements) et dans l'alcalose métabolique. Dans tous ces cas le K cellulaire est passé dans le milieu extracellulaire et a été perdu rapidement par les reins. Les hormones cortico-surrénales, en particulier l'aldostérone, augmentent les pertes potassiques par les cellules et par les reins. Un déficit global peut survenir du fait de leur emploi.

La déplétion potassique peut être aussi provoquée par certains agents diurétiques tels que l'acétazolamide (Diamox) ou la chlorothiazide (Diuril). Leur emploi nécessite donc un apport supplémentaire d'ions K^+.

La déplétion potassique peut provoquer des lésions graves et chroniques du rein, que caractérisent des lésions des mitochrondries au niveau des cellules des tubes collecteurs, avec apparition de pyélonéphrite chronique.

Au cours de l'insuffisance cardiaque, la cellule myocardique est en pleine déplétion potasique, qui disparaît avec la guérison.

La diminution du rapport $\frac{[Ki]}{[Ke]}$ augmente sa sensibilité à l'intoxication digitalique que l'administration de potassium peut prévenir.

Lorsque à la suite d'une souffrance cellulaire, le Na a pénétré en partie dans la cellule, l'administration de sels potassiques suffit parfois à rétablir le taux de la natrémie.

A côté de ces déficits potassiques dus à un bilan négatif, l'hypokaliémie peut se rencontrer à la suite d'une mise en charge cellulaire importante, le K extracellulaire ayant été stocké dans la cellule. C'est ce qu'on voit dans l'administration de glucose et d'insuline. Quand 1 g de glycogène est stocké, 0,36 *m*M de potassium sont simultanément retenus. C'est pourquoi une telle thérapeutique doit toujours s'accompagner d'un apport potassique et, inversement, que ce dernier doit toujours s'accompagner d'un apport de glucose et d'insuline, le but du thérapeute étant de faciliter la mise en charge cellulaire du K qui est lié à la protéino- et à la glycogénèse.

Dans la paralysie périodique familiale, certaines formes sont commandées par la mise en charge cellulaire du K avec hypokaliémie.

Certaines drogues, vaso-dilatatrices en général, provoquent une hypokaliémie.

Corrélativement enfin, l'hyperventilation, l'alcalose hypocapnique, provoquent une hypokaliémie avec hyperkalicytie. Il est à noter qu'elles provoquent également une chute tensionnelle.

En résumé, nous rappellerons ce qui fut dit plus haut (p. 146) : que la diminution du tonus vasculaire peut ainsi s'observer dans deux circonstances opposées : soit par épuisement de la fibre, avec processus métaboliques très perturbés et déplétion potassique cellulaire, soit par recharge excessive. Le tonus et l'excitabilité cellulaire ne sont possibles que pour des valeurs moyennes du rapport $\frac{[Ki]}{[Ke]}$, donc de la perméabilité et du potentiel de la membrane.

Le chlore.

Bien que le Cl^- soit l'anion principal du milieu extracellulaire, que son rôle dans les échanges globulo-plasmatiques (voir p. 172) soit connu, ainsi que dans la sécrétion gastrique, il est curieux de constater combien ses attributions sont loin d'expliquer son importance quantitative. Dans l'alimentation, il est surtout apporté sous forme de ClNa. Cependant, on peut se demander si on n'a pas trop lié son comportement à celui du Na^+. Au niveau du rein, une partie du Na est réabsorbée du filtrat glomérulaire pour reconstituer le CO_3HNa plasmatique avec élimination d'un ion H^+ (voir p. 176). Ce Na doit être pris aux sels de Na présents dans le filtrat glomérulaire, en libérant des anions parmi lesquels le Cl^-. En cas d'acidose, la quantité de chlorure d'ammonium augmente dans les urines et il existe donc une dissociation entre l'excrétion du Cl^- et du Na^+ et la réabsorption de ces deux ions. Dans le tube proximal la réabsorption du Na^+ se réalise le plus souvent liée à l'anion Cl^-. Mais il est probable que le Cl^- facilite l'excrétion de l'ion H^+ en cas d'acidose. Le ClH formé se trouve ensuite tamponné par l'ammoniogénèse tubulaire et la formation de $ClNH_4$. Au niveau de l'estomac en tout cas, un processus très semblable à celui constaté au niveau du rein et mettant en jeu l'action de l'anhydrase carbonique également, permet la sécrétion d'acide chlorhydrique et la récupération de CO_3HNa, ce qui explique l'alcalose post-prandiale.

D'autre part, si les pertes chlorées accompagnent généralement les pertes sodées, les premières sont facilement compensées par l'expansion des bicarbonates sans nécessiter de pertes hydriques, alors qu'une perte d'eau accompagne toujours celle de sodium.

Par ailleurs, Darrow et Pratt ont montré que les pertes chlorées provoquent les mêmes perturbations hydriques que les pertes potassiques. Le déficit de l'un des deux ions provoque le déficit du second. Un déficit chloré par exemple provoque une alcalose métabolique et le K quitte la cellule remplacé par les ions Na^+ et H^+. Le potassium est excrété. De même dans la déplétion potassique, l'alcalose avec accroissement des bicarbonates déplace le chlore qui est excrété.

Ces faits montrent qu'on ne peut lier exclusivement le métabolisme du chlore à celui du Na. D'autre part, si au niveau de l'estomac il sert de véhicule direct à l'ion H^+, au niveau du rein l'abaissement du pH urinaire exige la formation de NH_3 à partir de la glutamine. Or, cette dernière résulte du catabolisme azoté et nous verrons que l'augmentation de l'ammoniaque urinaire par rapport à l'urée est un signe d'acidose métabolique. Le métabolisme du Cl^- est donc lié aussi au métabolisme protéique.

Tout cela tend à prouver que le rôle du Cl^- dans l'organisme est sans doute beaucoup plus complexe que celui que nos connaissances actuelles lui accordent. Le fait d'ailleurs que, lorsque le Na lui est lié, ce dernier se trouve alors dans un état de dissociation bien supérieur à celui dans lequel il se trouve quand il est lié à CO_3H^- doit nous porter à penser (puisque c'est le Na^+ ionisé qui agirait au niveau de la membrane cellulaire) que ses variations peuvent influencer l'activité du Na^+.

Son taux plasmatique est de 3,60 g au litre, son taux globulaire de 1,90 g.

Le calcium.

Une faible partie seulement est en circulation dans les liquides organiques et en partie ionisée. Cette fraction ionisée est extrêmement importante dans la coagulation sanguine, le fonctionnement cardiaque, musculaire et nerveux. Son rôle est essentiel dans la perméabilité des membranes et l'excitabilité de la cellule.

Sources. — Alimentaires (œufs, fromage, lentilles, figues, etc...).

Besoins. — 800 mg par jour pour l'homme adulte. Pendant la grossesse et la lactation : 1,5 à 2 g. Chez l'enfant : 1 à 2 g par jour. Son association à la vitamine D peut être à l'origine d'accidents métaboliques et son emploi doit être judicieusement discuté. Son absorption est sujette à de multiples interférences.

Le pH intestinal doit être acidifié (bouillies lactiques) pour favoriser la solubilité de ses sels et son absorption.

Si le rapport $\frac{P}{Ca}$ est élevé $(PO_4)_2 Ca_3$ est formé et son absorption diminue, du fait de l'insolubilité de ce sel.

Les acides gras gênent son absorption intestinale.

La vitamine D est indispensable à son absorption intestinale.

Métabolisme. — Le calcium sanguin est surtout plasmatique. Il en existe deux fractions : diffusible et non diffusible. 60 % environ sont sous forme diffusible. Le reste, sans doute lié à la sérum albumine, est non diffusible. Une diminution des protéines plasmatiques réclame une augmentation compensatrice du calcium diffusible.

Une diminution du calcium ionisé (appartenant à la fraction diffusible) provoque la tétanie. Cela peut être en rapport avec une élévation du pH sanguin (tétanie alcalosique) ou à des apports insuffisants, du fait de troubles de l'absorption intestinale, d'une excrétion urinaire exagérée, d'une insuffisance parathyroïdienne. La rétention du phosphore dans certaines affections rénales peut aussi abaisser le taux du Ca^{++} sanguin. Une petite quantité du calcium éliminé est excrétée par les urines (10 à 30 % du total), le reste dans les fèces. Ce dernier est surtout, d'ailleurs, du calcium alimentaire non absorbé.

Le calcium plasmatique a donc deux origines : Exogène = alimentaire et Endogène = osseuse. Son taux plasmatique est de 95 à 100 mg par litre.

Influence des parathyroïdes. — Dans l'hyperparathyroïdisme on note une hypercalcémie (120 à 220 mg ‰), une diminution du phosphore sérique avec diminution de sa réabsorption tubulaire, augmentation de l'activité phosphatasique, une augmentation du calcium urinaire, décalcification osseuse, déshydratation et hémoconcentration. Ces signes sont dus à la perte exagérée du phosphore par les urines. Le calcium et le phosphore osseux sont

alors mobilisés. L'hypoparathyroïdisme provoque au contraire une hypocalcémie (au-dessous de 70 mg ‰) avec augmentation des phosphates sériques et diminution de l'excrétion urinaire des phosphates (*Fig.* 85).

Le rachitisme est caractérisé par des troubles de l'ossification et dû à une avitaminose D ou à une déficience phosphocalcique de l'alimentation. Si le phosphore sérique est abaissé, le calcium sérique est parfois normal. Les fèces sont riches en phosphate et en calcium non absorbés et les urines au contraire pauvres en ces éléments. L'activité phosphatique alcaline est élevée.

Certains rachitismes sont dus à des lésions rénales gênant la réabsorption du phosphore. Ils sont irréversibles à la vitamine D.

En résumé, l'hormone parathyroïdienne paraît donc d'une part mobiliser le calcium osseux, d'autre part abaisser le seuil d'élimination du phosphore.

Le phosphore.

Se trouve dans toutes les cellules, mais la plus grande partie est liée au calcium dans l'os (80 %). Nous connaissons la grande importance du phosphore dans les transports énergétiques cellulaires et le rôle essentiel des liaisons phosphorées riches en énergie. Les phosphorylations sont aussi essentielles dans l'absorption intestinale des hydrates de carbone et des graisses et la réabsorption du glucose dans le tube rénal.

La distribution du calcium et du phosphore dans les aliments étant la même, un apport correct en calcium s'accompagne généralement d'un apport suffisant en phosphore.

Métabolisme. — Nous en avons vu l'essentiel avec le métabolisme du calcium. Le phosphore minéral filtre intégralement au niveau du glomérule. Sa réabsorption tubulaire, elle, varie en fonction de la concentration plasmatique comme pour le glucose. C'est une substance à seuil.

La rétention phosphorée est une cause importante d'acidose dans les affections rénales graves et l'élévation du P sérique contribue à abaisser le calcium sérique. Certaines relations entre le P et l'hormone de croissance semblent exister du fait que les enfants en croissance ont un taux élevé de P sanguin, de même que dans l'acromégalie.

Le P est élevé dans l'hypoparathyroïdisme, bas dans l'hyperparathyroïdisme. Le trouble de la réabsorption rénale du phosphore domine les perturbations phosphocalciques de certains syndromes (Milkman, Toni-Franconi) résistants à la vitamine D.

Mais si l'injection d'hormone parathyroïdienne, c'est certain, augmente l'élimination urinaire du P, on est loin de savoir par quel mécanisme.

Le P total du sang varie entre 300 et 400 mg par litre.

Le magnésium.

70 % du Mg sont combinés au calcium et au phosphore dans les os. Le reste est réparti dans les tissus et fluides de l'organisme. Le sang en contient 20 à 40 mg ‰. Le sérum en contient 1,94 mEq/1. Ce cation joue un rôle

fondamental dans le métabolisme hydrocarboné et comme activateur de multiples enzymes des systèmes glycolytiques. Le muscle en contient 21 mg pour 100 g.

Les besoins, mal précisés, sont estimés aux environs de 300 mg par jour.

Métabolisme. — Très proche de celui du calcium et du phosphore. 20 à 50 % du Mg éliminé l'est dans les urines.

Il remplace le calcium dans les sels de l'os quand Ca est déficient. Mais un excès inhibe la calcification. Il est diurétique. La déficience en magnésium paraît chez l'enfant pouvoir donner un type de tétanie curable par l'administration d'un de ses sels. Une hypomagnésémie a été décrite dans l'hyperparathyroïdisme.

Il paraît exister un certain antagonisme entre Mg^{++} et Ca^{++}. L'injection de magnésium en quantité suffisante pour provoquer une élévation du taux sérique à 200 mg p. $^0/_{00}$ provoque l'anesthésie avec paralysie musculaire. L'injection de Ca^{++} annule ces effets. Il existe dix fois plus de Mg^{++} dans la cellule que dans les liquides extracellulaires. C'est, avec le K^+, un ion intracellulaire.

Le soufre.

Présent dans toutes les cellules, lié aux protéines, le métabolisme du soufre et de l'azote sont liés.

Il joue un rôle important dans les mécanismes de détoxification et l'on a constaté l'intervention des groupes SH dans la respiration tissulaire. Des liaisons soufrées riches en énergie analogues aux liaisons phosphorées jouent un rôle identique dans le métabolisme.

Source. — Les principales sont les deux amino-acides contenant du soufre : la cystine et la méthionine. L'héparine est un autre composé organique soufré, de même que le glutathion, l'insuline, la thiamine, la biotine, le Cœnzyme A, l'acide lipoïque, taurocholique, l'acide chondroïtine sulfurique, etc.... De petites quantités de sulfates inorganiques liés au Na et K sont trouvées dans le sang et les tissus.

La kératine et les protéines des phanères sont riches en S.

Le soufre total du sang atteint 1,40 g en moyenne.

Le fer.

Son rôle est essentiellement limité aux processus respiratoires cellulaires. Il se trouve dans l'hémoglobine, la myoglobine, le cytochrome, la ferritine, et dans certains enzymes, catalases, peroxydases. Dans tous ces composés il est lié aux porphyrines (*Fig.* 48).

Les besoins varient avec l'âge, la croissance, la grossesse et la lactation, les pertes sanguines, quand la formation d'Hb est accrue. Chez l'adulte normal les besoins sont très faibles : 2 à 3 mg par jour sont sans doute suffisants.

Des traces de cuivre sont nécessaires à l'utilisation du fer dans la formation de l'Hb.

Une alimentation variée en apporte une quantité suffisante.

Absorption. — Comme il n'existe pas de voie d'excrétion du fer en excès, son absorption intestinale doit être contrôlée pour éviter son accumulation toxique dans les tissus. Les études avec un fer marqué montrent d'ailleurs que sur 10 à 20 mg pris par jour, 10 % seulement sont absorbés,

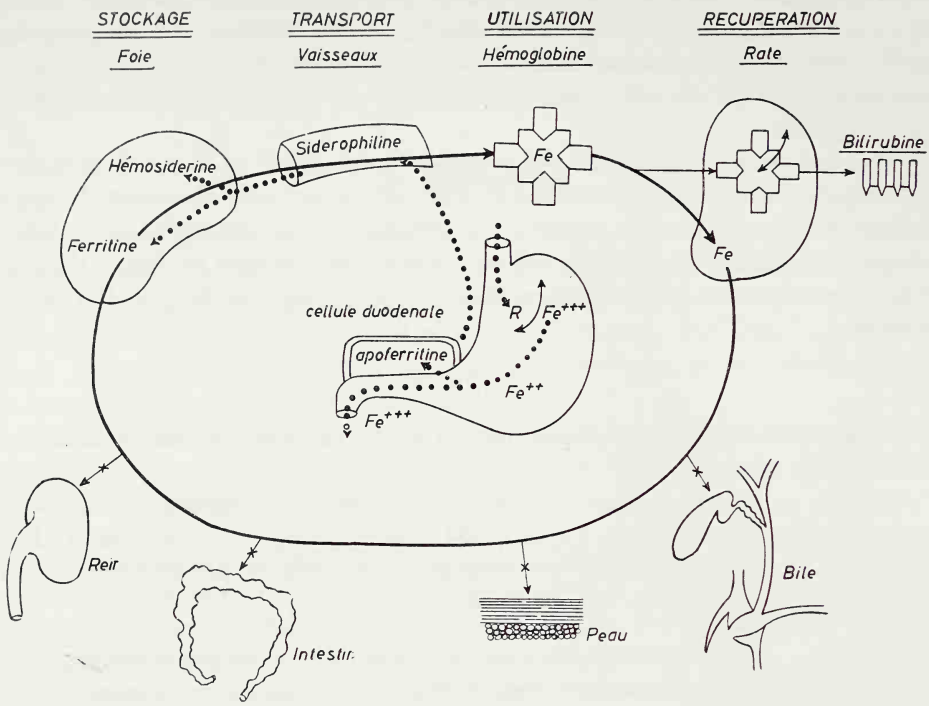


FIG. 48. — *Métabolisme du Fer.* .... Transit digestif et voie de stockage. Cycle du fer. Les éliminations sont nulles. c'est toujours le même fer qui ressert. (D'après P. LABADIE.)

la plus grande part étant éliminée par les fèces. Le fer apporté par l'alimentation est surtout sous la forme ferrique (Fe^{+++}). Les substances réductrices des aliments (par exemple les groupes SH ou l'acide ascorbique) réduisent ce fer à l'état ferreux (Fe^{++}). Il est ainsi plus soluble et mieux absorbé. Cette absorption se réalise surtout dans l'estomac et le duodénum et se trouve réduit après gastrectomie.

Une alimentation riche en phosphates en diminue l'absorption car les composés des deux corps sont insolubles.

L'intestin lui-même semble capable de limiter l'absorption du fer car les cellules de la muqueuse intestinale le lient avec une protéine, l'apoferritine, pour faire la ferritine qui contient 23 % de son poids en fer. Les possibilités de combinaisons de l'apoferritine avec le fer paraissent en limiter l'absorption.

Transport plasmatique. — Il est possible qu'une diminution de la tension d'oxygène dans le sang augmente l'activité des cellules muqueuses intestinales transférant le fer au plasma.

En présence de CO_2, le fer du plasma forme un complexe avec une β globuline : c'est la transferritine ou sidérophiline. Seulement 30 à 40 % du pouvoir de saturation du sérum en fer est utilisé pour le transport de celui-ci.

Dans certaines anémies avec déficience en fer, le fer plasmatique est peu abondant.

L'impossibilité pour le rein d'excréter le fer vient du fait que ce dernier est lié à des protéines qui ne peuvent pas filtrer à travers le glomérule en dehors de certaines néphroses.

Métabolisme. — La forme de mise en réserve du fer, la ferritine, ne se trouve pas seulement dans l'intestin mais aussi dans le foie. Si l'apport en fer dépasse les possibilités de mise en réserve sous forme de ferritine, le fer s'accumule dans le foie dans une autre forme de liaison protéique, l'hémosidérine, qui contient 35 % de son poids en fer.

Le taux de fer plasmatique résulte d'un équilibre dynamique entre la destruction de l'hémoglobine, la synthèse des globules rouges, la mise en réserve tissulaire, l'absorption intestinale, etc.... La mobilisation des réserves est relativement lente comme nous le montre le taux abaissé pendant plusieurs semaines dans le plasma après les hémorragies abondantes.

Chez certains anémiques ayant reçu de nombreuses transfusions ou chez certains malades ayant une faculté d'absorption intestinale du fer excessive apparaît une hémosidérose avec hémochromatose parfois (coloration bronzée de la peau). Cette affection s'accompagne de lésions hépatiques (cirrhoses), de diabète et de fibrose pancréatique.

Le cuivre.

Les fonctions du cuivre, encore assez obscures par bien des côtés, en font un élément constituant essentiel de nombreux enzymes. Comme le fer il est également nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine. Mais il intervient dans la formation de l'os et dans le maintien de la myéline dans le système nerveux.

Le corps humain en contient 100 à 150 mg. Il est dans le sérum lié à des protéines dont l'une en particulier est appelée céruloplasmine.

Certaines anémies, certains troubles de l'ostéogenèse et la maladie de Wilson qui associe des lésions hépatiques et du noyau lenticulaire sont liées à des troubles du métabolisme du cuivre, les premières par déficience de ce métal, la dernière par défaut de sa fixation sur la céruloplasmine semble-t-il.

Les autres minéraux.

Le Manganèse intervient dans certaines activités enzymatiques.

Le Cobalt est un constituant de la vitamine B_{12}.

Le Zinc se trouve dans l'insuline et la carboanhydrase.

Le Fluor a un rôle dans le développement de l'os et des dents.

Le rôle d'autres éléments tels que l'aluminium, le molybdène et le sélénium est encore discuté.

L'Iode enfin sera étudié avec la fonction thyroïdienne.

VII. — LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Il est formé par ultrafiltration du plasma au niveau des plexus choroïdes. Mais il ne s'agit pas d'une simple filtration car un processus sécrétoire actif est mis en jeu. Le L. C. R. normal est clair avec un poids spécifique de 1 006 à 1 008. Son contenu albuminique est faible (25 mg environ pour 100 ml) avec un rapport $\frac{S}{G}$ de $\frac{2}{1}$. Dans certaines affections, une augmentation des protéines, des globulines en particulier, est caractéristique. Dans les méningites par exemple, les protéines s'élèvent à 125 mg à 1 g pour 100 ml.

Le sucre est moins abondant que dans le sang, soit 40 à 70 mg pour 100 ml chez l'adulte à jeun. Il augmente dans les encéphalites, la syphilis nerveuse, les abcès et les tumeurs du cerveau. Il diminue dans la méningite purulente. La concentration en chlore est élevée (720 à 750 mg pour 100 ml exprimé en NaCl), soit 123 à 128 meq par litre. Il est bas dans la méningite tuberculeuse.

La concentration en calcium est de 2,43 mg par litre, celle de Magnésium de 2,40 mg par litre. Le contenu en calcium du L. C. R. est donc moindre que dans le sérum tandis que celle en magnésium est plus élevée.

La sécrétion du L. C. R. paraît être continue mais sa résorption par voie veineuse, capillaire, lymphatique et épendymaire paraît être également continue.

Son rôle est un rôle de soutien et de protection, séparant le névraxe des parois osseuses. Son rôle nourricier, fort discutable, n'est pas établi.

Bibliographie

Best C. H. et Taylor N. B. — 1955. *Physiological basis of medical practice*, 6e éd., Williams and Wilkins.

John H. Bland. — 1956. *Disturbances of body fluids* (clinical recognition and management), 2e éd., W. B. Saunders Company, London.

Cort H. Joseph et Fencl Vladimir. — 1957. *Telesné Tekutiny. Statnizdravotnicke Nakladatelstvi.* Praha.

Davenport H. W. — 1958. *The A. B. C. of acid-base chemistry.* 4e éd., University of Chicago Press.

Elkinton J. R. et Danowski T. S. — 1955. *The body fluid.* Williams and Wilkins.

Gamble J. L. — 1949. *Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid.* Harvard University Press.

Laborit H., Favre R. et Morand P. — 1957. Sur la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique. *La Presse Médicale*, 70-1567-1569.

H. Laborit. 1958 Bases physio-biologiques et principes généraux de Réanimation. 1 vol. Masson et Cie éditeur. (L'édition en langue anglaise porte le titre « Stress and cellular function »). Lippincott édit. New York. 1960.

Laborit H. et G. — 1955. *Excitabilité neuro-musculaire et équilibre ionique.* 1 vol. Masson et Cie édit.

H. Laborit, R. Coirault et G. Guiot. — 1957. L'excitabilité neuro-musculaire. Signification physiologique et clinique. *La Presse Médicale* 25-571-573.

Moore F. D. — 1946. Determination of total body water and solids with isotopes. *Science, 104*-157.

Pitts R. F. — 1952. Modern concept of acid-base regulation. *Arch. Int. Med., 89*-864.

C. Raby. — 1960. *Hémostase et coagulation.* 1 vol. S. P. E. I. éd. Paris.

Shohl A. T. — 1939. *Mineral metabolism.* New York, Reinhold publishing Co.

Weisberg H. F. — 1953. *Water, electrolyte and acid-base balance.* Williams and Wilkins.

CHAPITRE V

LA CIRCULATION SANGUINE

Puisque la majorité des cellules tirent leurs substrats, oxygène y compris, du liquide interstitiel, et qu'inversement c'est dans ce dernier qu'elles déversent les produits résultant de leur activité métabolique, on conçoit que la vie cellulaire deviendrait rapidement impossible, le déséquilibre ne faisant que s'accroître, si le liquide interstitiel n'était pas rénové constamment. En effet, l'accumulation cellulaire d'ions H^+ aboutirait rapidement à une dépolarisation membranaire, au nivellement thermodynamique de la cellule avec le milieu extracellulaire, si l'O_2 accepteur d'électrons et d'ions H^+ n'était pas constamment apporté à la cellule, si les substrats animateurs de son métabolisme ne lui parvenaient plus et si les produits de ce métabolisme n'était pas portés jusqu'aux émonctoires. C'est d'ailleurs ce qui se passe dans certaines colonies microbiennes dont on ne renouvelle pas le milieu de culture. Il apparaît une acidification de ce milieu, qui gêne les conditions de vie des individus, freine leur multiplication, diminue leur consommation en milieu nutritif et met en évidence une véritable autorégulation entre l'individu et le milieu. Mais ce phénomène n'est que passager et l'acidification du milieu aboutira inexorablement à la mort des bactéries qui en sont responsables.

Il est donc indispensable, tant pour l'élimination des produits du métabolisme que pour l'alimentation de ce métabolisme, que la cellule soit en rapport indirect avec le milieu extérieur, en d'autres termes que le milieu extracellulaire, au contact de la cellule, soit renouvelé. On conçoit ainsi que des échanges rapides et incessants soient nécessaires entre la masse circulante (seule à pouvoir atteindre les organes d'absorption et d'excrétion qui sont, eux, en contact direct avec le milieu extérieur) et les liquides lacunaires au contact de la cellule.

Les échanges entre le liquide extracellulaire et le sang se font grâce au *système artériolo-capillaire*. Puis la dynamique du *système cardio-vasculaire* mobilisera ce sang, des organes d'absorption et de mise en réserve des matériaux nutritifs, à la cellule et de celle-ci aux émonctoires.

Nous allons donc étudier successivement :

— Le *système artériolo-capillaire* permettant les échanges entre le sang et les liquides interstitiels.

— La *physiologie cardiaque.*
— La *physiologie artérielle.*
— La *physiologie veineuse.*
— Les *circulations régionales.*
— L'*intégration dynamique des facteurs de la circulation sanguine — Régulation de la pression artérielle.*

Il est à peine utile en effet de rappeler que le sang circule dans un système canaliculaire élastique, les vaisseaux, et que sa propulsion est le résultat du fonctionnement d'un organe qu'on décrit comme une pompe aspirante et foulante, le cœur. En sortant du ventricule gauche il circule dans le système dit de la grande circulation qui s'épanouit à partir de l'aorte en vaisseaux de plus en plus nombreux et de calibre de plus en plus réduit jusqu'aux artérioles et capillaires. De cette distribution périphérique, tissulaire, il gagne le système veineux où des vaisseaux de moins en moins nombreux et de calibre de plus en plus volumineux le ramènent par les veines caves aux cavités droites. Le ventricule droit le pulse par l'artère pulmonaire dans le poumon où il se débarrasse de son CO_2 et se charge d'oxygène et revient par les veines pulmonaires aux cavités gauches. Ce parcours pulmonaire constitue la petite circulation. Mais on peut aussi bien décrire un cœur droit et un cœur gauche, une circulation gauche de sang oxygéné et droite de sang chargé de gaz carbonique. Chaque moitié du cœur est alors décrite comme intercalée dans le trajet d'une circulation et agit comme une pompe aspirante et foulante.

Ces notions nous retiendront peu. Nous les supposons bien connues depuis Harvey (1628), Vesale (1543), Michel Servet (1551), Mateo Colombo (1555). La découverte des capillaires par Malpighi (1661) dévoila le mystère du passage du sang des artères aux veines.

A. — MÉCANISME DES ÉCHANGES ENTRE LE SANG ET LES ESPACES LACUNAIRES. LE SYSTÈME ARTÉRIOLO-CAPILLAIRE

Anatomie.

On ne peut séparer l'étude du capillaire de celle du complexe structurel et fonctionnel qui l'entoure : artériole, métartériole et veinule. Leur fonction étant intimement liée aux échanges entre sang et espaces lacunaires, nous choisissons de les étudier avec le milieu intérieur, ce qui nous évitera d'en reprendre la description avec le système cardio-vasculaire et la circulation. Les capillaires sont les vaisseaux sanguins du plus petit calibre. Ils constituent un fin réseau dans les mailles duquel sont placées les cellules. Ce sont les premiers vaisseaux qui apparaissent dans l'embryon et la prolifération des cellules endothéliales de leur paroi donne alors naissance aux premiers érythrocytes. Plus tard, seuls les capillaires de certains organes (moelle osseuse)

conservent cette propriété hématopoïétique. Ils sont à l'origine de tous les autres vaisseaux et l'aorte elle-même au cours de l'embryogénèse passe par le stade capillaire. Ils ont un pouvoir prolifératif intense qu'ils conservent même chez l'adulte où ils peuvent, dans les cicatrices, donner naissance à des vaisseaux néoformés.

La paroi du capillaire est constituée d'une seule couche de cellules endothéliales aplaties et nucléées. Elles sont soudées entre elles par un cément que les leucocytes, par leurs mouvements amœboïdes, peuvent disjoindre pour migrer dans les espaces lacunaires (diapédèse). Les capillaires sont extrêmement nombreux et leur surface totale dans les seules masses musculaires d'un homme adulte (30 kilogs) représente environ une surface de 2 400 mètres carrés. On comprend ainsi que les échanges puissent se faire à leur niveau de façon rapide et efficace.

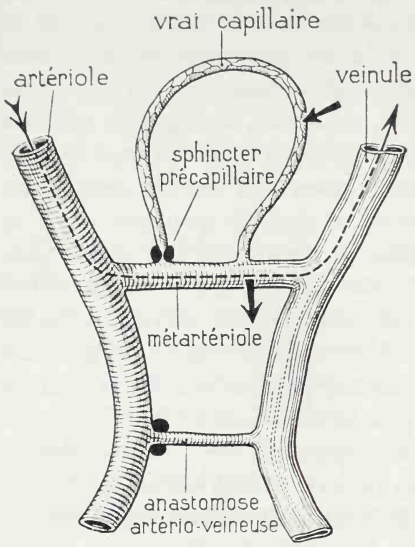


Fig. 49. — *État physiologique. Le système artériolo-capillaire, lieu d'échanges entre les compartiments plasmatique et interstitiel.*

Les études de Chambers et Zweifach, Krogh, Landis, etc... ont précisé leur structure, leur rapport avec les vaisseaux environnants et leur physiologie.

Chaque capillaire constitue une anse arrondie qui prend naissance sur une métartériole pour y revenir après un trajet plus ou moins sinueux dans les tissus. A leur origine, sur la métartériole existe une formation contractile que certains considèrent comme une cellule d'un type particulier, et qui fait office de sphincter, le sphincter précapillaire dont l'ouverture et la fermeture règlent la circulation d'entrée dans le capillaire. Sur chaque métartériole on peut compter la présence de 10 à 12 anses capillaires.

La métartériole a été longtemps confondue avec les vrais capillaires que nous venons de décrire. Elle s'en distingue anatomiquement par la présence autour de la paroi endothéliale et dans sa première moitié, celle qui fait suite à l'artériole, de cellules allongées, de type musculaire lisse, contractiles, les cellules de Rouget, qui permettent les variations de calibre de ce segment.

L'extrémité du capillaire débouchant dans la portion distale non musculeuse, veinulaire, de la métartériole, n'est pas sphinctérisée contrairement à l'extrémité proximale. Nous allons voir l'importance de cette particularité anatomique (*fig.* 49).

Physiologie.

Le sang emprunte le canal de la métartériole pour aller de l'artériole à la veinule. C'est pourquoi on appelle parfois la métartériole canal « préférentiel ». Les capillaires ne sont branchés sur elle qu'en dérivation et à l'état

de repos de l'organe où ils sont distribués, ne fonctionnent jamais tous à la fois. Cependant, bien que différente anatomiquement et fonctionnellement des capillaires, la métartériole n'en possède pas moins une propriété commune avec eux. Elle est perméable à l'eau et aux électrolytes du sang qui la parcourt et des échanges entre ce dernier et les espaces lacunaires sont possibles à travers sa paroi. Cependant, il faut noter que ces échanges se font toujours dans le sens sang → espaces lacunaires, du fait, comme nous allons le voir, de la pression hydrostatique encore élevée régnant dans sa cavité.

Lorsque l'ouverture du sphincter précapillaire autorise l'irrigation d'un capillaire, la pression hydrostatique élevée qui règne alors dans la première moitié de son anse oriente le transit de la cavité capillaire vers les espaces lacunaires. Par contre, dans la moitié veinulaire de cette anse capillaire, la pression hydrostatique est faible. Et, du fait de la pression onkotique élevée des protéines plasmatiques par rapport à celle plus faible de la lymphe interstitielle (moins riche en protéines) les échanges dans cette partie veinulaire du capillaire se font dans le sens : espaces lacunaires → cavité du vaisseau. On admet également que le courant sanguin qui parcourt la métartériole provoque une succion dans l'extrémité terminale du capillaire qui vient s'ouvrir dans la portion veinulaire de la métartériole.

— La pression dans les plus fines artérioles ne dépasse pas 5 centimètres de Hg. Elle n'est plus que 1,5 cm à l'origine du système veineux. Entre les deux, elle est d'environ 3 cm de Hg. La vitesse et le débit sanguins dans les capillaires semblent dépendre moins du calibre des vaisseaux que du nombre de ceux qui restent perméables. Dès qu'un organe entre en fonctionnement, le nombre des capillaires qui s'ouvrent à la circulation sanguine augmente considérablement permettant un apport d'O_2 et de substrats plus considérable aux tissus et un drainage plus efficace des métabolites acides résultant de l'accroissement d'intensité de son fonctionnement.

Or, il semble que ce soient ces métabolites acides eux-mêmes qui provoquent l'ouverture des sphincters précapillaires et qu'existe ainsi une autorégulation de la circulation capillaire par l'intensité des processus métaboliques.

Mais on voit que deux sortes de facteurs règlent les échanges entre le sang et les espaces lacunaires :

a) La pression onkotique des protéines du plasma qui est en moyenne de 30 millimètres de mercure et qui ne peut attirer dans les vaisseaux les liquides lacunaires que si :

b) La pression hydrostatique dans les vaisseaux est plus faible. C'est pourquoi les passages liquidiens vers les vaisseaux capillaires ne se feront qu'au niveau de la partie veinulaire de l'anse capillaire, là où la pression hydrostatique est la plus faible.

Signalons enfin que les équilibres de Donnan (voir p. 29) peuvent agir dans ces passages liquidiens car les protéines du plasma agissent moins par leur concentration moléculaire que comme fixateur d'électrolytes. Cependant, la sérum albumine, molécule la plus petite des protéines plasmatiques, en concentration en poids par volume de solvant égal, commanderait une valeur plus élevée de la pression onkotique car sa concentration moléculaire

sera plus grande. D'où son intérêt en réanimation pour rétablir une pression onkotique du plasma effondrée, car 80 % de la pression osmotique du plasma sont dus à la sérum albumine.

Influences nerveuses. — Il semble bien que, démunis de tunique contractile, les capillaires ne subissent pas de commande nerveuse directe de leur calibre. Par contre, artériole et probablement métartériole se contractent sous l'influence d'une excitation sympathique et se dilatent sous l'influence de l'acétylcholine. Les ganglioplégiques favorisent la dilatation des mêmes éléments et le ralentissement circulatoire au niveau des capillaires porte à penser que sous leur action, les sphincters précapillaires s'ouvrent. De ce fait, la capacité du système capillaire se trouve largement augmentée. L'anatomie précise du système artériolo-capillaire étant de date relativement récente, on comprend que l'on ait décrit, sous le terme de vaso-motricité capillaire la vaso-motricité métartériolaire. Le seul élément contractile du capillaire est son sphincter qui répond essentiellement à des influences humorales.

Influences humorales. — Le CO_2 dilate les artérioles et ouvre les capillaires. C'est sans doute lui qui intervient à côté d'autres métabolites comme l'histamine, qui ont la même action lors de la mise en activité d'un organe. Mais l'abaissement du pH local est vraisemblablement le facteur essentiel de la mise en service de nombreux capillaires inutilisés au repos. Invisibles ou peu visibles lorsqu'ils ne sont pas perfusés, ils le deviennent alors et ont pu faire croire à l'existence d'une vasomotricité propre qui en l'absence d'éléments contractiles paraît fort improbable.

Perméabilité capillaire. — La paroi capillaire, nous l'avons signalé, est histologiquement très simple. Mais cette couche de cellules endothéliales réunies par un cément intercellulaire est fonctionnellement très complexe. Membrane perméable à l'eau et aux substances en solution vraie dans le sang et les tissus, elle se comporte comme un filtre à parois poreuses. Mais ses pores sont assez petits pour ne pas laisser passer les protéines plasmatiques non plus que les éléments figurés. Seuls les leucocytes, par diapédèse, peuvent se glisser entre les parois des cellules endothéliales. Les pores hypothétiques qui perméabilisent la paroi capillaire peuvent s'agrandir à la suite de l'anoxie et laisser alors passer les protéines, et même les globules rouges. On parle d'hyperperméabilité capillaire dans ces cas, qui favorise les œdèmes et à l'extrême limite les infarctus.

Inversement, les sécrétions cortico-surrénaliennes et l'ion calcium diminuent la perméabilité capillaire.

Certaines substances d'origine biologique telles que l'hyaluronidase, sécrétée également par certaines bactéries, sont des facteurs de diffusion et paraissent agir sur l'acide hyaluronique, qui constituerait le cément intercellulaire des parois capillaires, augmentant ainsi leur perméabilité.

Résistance capillaire. — On ne doit pas confondre perméabilité et fragilité capillaire. Celle-ci est la résistance variable de la paroi capillaire

à des actions mécaniques (choc, succion), suivant les sujets et les circonstances. La vitamine C et la vitamine P augmentent la résistance capillaire alors que l'histamine la diminue.

Les anastomoses artério-veineuses.

Dans de très nombreux tissus existent de courts vaisseaux réunissant directement l'artériole à la veinule : ce sont les anastomoses artério-veineuses décrites pour la première fois par Masson sous le terme de « glomus » dans le tissu sous-cutané de la pulpe des doigts. Leur rôle *physiologique* est encore assez obscur. Au niveau du poumon ils paraissent pourtant avoir une importance non négligeable. Par contre, à l'état *physio-pathologique* ce rôle paraît moins discutable. Leur ouverture paraît accompagner toute vasoconstriction artériolaire et métartériolaire stable comme celle apparaissant après une agression quelconque. Le résultat en est le shunt du sang qui, n'assurant plus l'irrigation du territoire capillaire proche, retourne primitivement au cœur droit avec une concentration d'oxygène plus élevée, dont pourront profiter les organes nobles, non touchés par la vaso-constriction. Mais rapidement la vaso-constriction veineuse provoque un engorgement à contre-courant de l'extrémité veinulaire de la métartériole et du capillaire. Ce dernier, soumis à une surpression hydrostatique, sa paroi étant fragilisée par l'anoxie, devient hyperperméable et autorise la constitution des œdèmes et finalement des infarctus, lorsque les globules rouges eux-mêmes pourront passer dans les espaces interstitiels à la faveur d'une désorganisation grave de la paroi capillaire.

B. — PHYSIOLOGIE DU CŒUR

Nous avons déjà envisagé les généralités concernant la fibre myocardique. Il est indispensable, avant d'entreprendre l'étude de la physiologie cardiaque, de faire appel aux notions de physiologie cellulaire étudiées au chapitre II et qui s'appliquent toutes ici. L'importance des échanges ioniques transmembranaires, des processus métaboliques de restauration, leur rapport avec la synthèse de l'A. T. P., avec l'association et la dissociation de l'actine et de la myosine, le mécanisme des variations du tonus musculaire, les rapports existant entre ces différents événements et l'électrogénèse cellulaire, toutes notions valables pour le cœur et déjà longuement étudiées avec la physiologie cellulaire, nous permettront d'être plus schématiques dans l'étude des propriétés du myocarde (voir p. 147).

I. — PROPRIÉTÉS DU MYOCARDE

a) ***Automatisme.***

Le cœur des vertébrés, même isolé, continue à battre. Ces battements spontanés prennent naissance dans le muscle lui-même, mais un liquide de perfusion contenant des ions dans un certain rapport est nécessaire (voir p. 98 et 120).

Cependant, la partie la plus excitable appelée « pace maker », est située chez la grenouille au niveau du sinus veineux, dont l'équivalent dans le cœur des mammifères est le nœud sino-auriculaire ou de Keith et Flack. Une action localisée à cet endroit, l'application d'un corps chaud ou froid par exemple, accélère ou ralentit le rythme des battements. L'automatisme imposant une activité rythmique au cœur a été appelé propriété « chronotrope ».

b) ***Conductibilité.***

A partir de ce nœud l'onde excitatrice se propage dans tout le cœur, provoquant la contraction des oreillettes d'où elle atteint le nœud auriculo-ventriculaire d'Aschoff-Tawara et de là les branches du faisceau de His dans les ventricules (*Fig.* 50).

Des fibres spéciales (fibres de Purkinje dans le faisceau de His) propagent

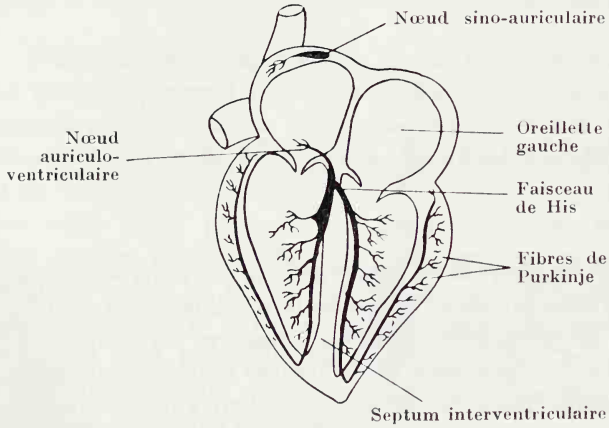


FIG. 50.

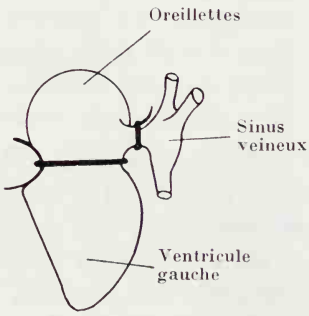


FIG. 51. — *Ligature de Stannius.*

le potentiel d'action à une vitesse de 5 mètres à la seconde aux différentes régions du cœur, rendant ainsi possible une contraction coordonnée. Si l'on pratique dans les oreillettes des sections partant alternativement de chaque bord et ne laissant qu'une bande étroite comme trait d'union, la propagation existe encore, alors que tout édifice nerveux aurait été sectionné.

Toutes les régions du cœur, même séparées du reste de l'organe, présentent des contractions spontanées, mais seule la région du sinus veineux pos-

sède un rythme identique à celui de l'organe entier, les autres régions battant spontanément à un rythme moins rapide.

Si une ligature (Stannius) (*Fig.* 51) est placée entre le sinus et le reste du cœur, les ventricules battent en même temps que les oreillettes, l'origine de la contraction siège alors au niveau du nœud d'Aschoff-Tawara. Si l'on sectionne le faisceau de His au-dessous de celui-ci, on constate que les ventricules battent lentement indépendamment des oreillettes dont le rythme est plus rapide. C'est la dissociation auriculo-ventriculaire.

La conductibilité est appelée propriété « dromotrope ».

c) Excitabilité

La période réfractaire du muscle cardiaque est longue, environ une seconde chez l'homme, plus courte chez les petits animaux comme la souris, plus longue chez les grands comme l'éléphant. Plus courte chez les animaux à sang chaud, plus longue chez les animaux à sang froid de même taille. Du fait de sa longue période réfractaire, le cœur ne peut être tétanisé. Une stimulation ne provoque une contraction que si elle tombe pendant la période réfractaire relative. Une extrasystole en résulte. Encore celle-ci est-elle suivie d'une période réfractaire compensatrice pendant laquelle une stimulation ne provoque aucune réponse. L'excitabilité a été appelée propriété « bathmotrope ».

Loi du tout ou rien. — Si l'on excite un muscle squelettique avec des excitations d'intensité croissante, avec une intensité trop faible, on n'observe aucune réponse. Mais avec l'augmentation progressive de l'intensité on atteint d'abord le seuil où le muscle répond faiblement, puis les contractions sont de plus en plus puissantes pour atteindre une valeur maximum qu'on ne peut dépasser en augmentant l'intensité du stimulus (voir p. 140). Nous avons dit que ce comportement résultait de la mise en jeu d'un nombre progressivement croissant de fibres par la diffusion de l'excitation avec l'augmentation de l'intensité, mais que pour une fibre isolée la réponse était à partir du seuil immédiatement maximum : elle répond par tout ou rien.

Le cœur répond en entier à la loi du tout ou rien du fait de la parfaite conductibilité de l'onde de dépolarisation à travers le muscle.

Sommation des excitations. — En répétant à un certain rythme des excitations subliminaires on peut obtenir une contraction. Or, on peut constater que chaque stimulation subliminaire appauvrit le muscle en K^+ diminuant donc son potentiel de membrane, abaissant ainsi son seuil d'excitabilité jusqu'au moment où l'appauvrissement ionique de la fibre permettra l'association de l'actine et de la myosine et la contraction (Stephen Hajdu).

Phénomène de l'escalier ou de Bowditch (staircase). — Si l'on fait agir sur le muscle cardiaque des excitations supraliminaires de même intensité séparées par un intervalle de 10 secondes, les réponses ont une amplitude progressivement croissante et s'inscrivent en marche d'escalier.

Le phénomène est particulièrement sensible s'il est réalisé après un arrêt du cœur en diastole par un enrichissement du bain ou du liquide de perfusion en KCl (Stephen Hadju). Or, chaque stimulation appauvrit le muscle en K^+, élève donc progressivement son tonus de base en facilitant l'association de l'actine et de la myosine et permet ainsi l'apparition du phénomène.

Fibrillation. — Dans certaines conditions, le cœur au lieu de se contracter harmonieusement suivant une onde de dépolarisation partie du pace-maker et propagée à tout le myocarde suivant le tissu de conduction et se terminant dans les ventricules, peut présenter une activité anarchique caractérisée par une contraction désorganisée de ses fibres. Cet état ne peut être que transitoire car n'assurant plus son rôle de moteur circulatoire, même vis-à-vis de lui-même, l'anoxie en est le résultat, à moins que le massage puisse assurer une circulation temporaire dans le système cardio-vasculaire, coronaires comprises.

De nombreuses hypothèses ont été avancées, plus ou moins satisfaisantes, dont l'intérêt est surtout historique. Nous n'en ferons pas état, nous bornant à étudier le phénomène avec les éléments les plus récents de la physiologie myocardique. La fibrillation est intimement liée aux variations d'excitabilité du myocarde.

Changements cycliques de l'excitabilité cardiaque et période vulnérable. — Les processus essentiels de la fonction cardiaque surviennent de façon cyclique. Il est possible d'enregistrer les variations d'impédance, de contraction et de relaxation, de polarisation et de dépolarisation de membrane et d'excitabilité qui leur sont liées.

L'excitation du cœur et l'initiation de ses battements ont pour origine le pace-maker (région du nœud de Keith et Flack) où la dépolarisation de la membrane naît, pour se propager ensuite dans tout le cœur. Que cette dépolarisation soit le fait d'une autorégulation spontanée particulièrement sensible au niveau du pace-maker (du fait croit-on d'une instabilité intrinsèque de la membrane dans le nœud sinusal, dont les caractères embryonnaires paraissent conservés) ou bien de l'application d'un courant, le potentiel propagé reste identique.

Puisque excitation signifie dépolarisation, une autre réponse propagée ne peut pas être provoquée immédiatement et la cellule est donc totalement inexcitable tant qu'un certain degré de repolarisation n'est pas apparu. A mesure que la repolarisation s'établit le cœur devient moins « réfractaire ». Mais l'enregistrement du potentiel d'action montre que les cellules cardiaques diffèrent considérablement sous le rapport de leur vitesse de repolarisation et l'excitabilité normale revient plus rapidement chez celles qui se repolarisent plus vite. Les cellules des oreillettes se repolarisent plus vite que celles des ventricules. Dans les fibres de Purkinje la dépolarisation est rapide mais la repolarisation est tardive et la récupération de l'excitabilité lente (Brooks et coll. 1955). La période réfractaire relative coïncide avec la courte phase terminale de repolarisation membranaire, dont résulte l'onde T de l'électrocardiogramme.

Mais il existe une phase de « super normalité » pendant la période de récupération. Nous l'avons déjà signalée pour l'excitabilité nerveuse. Nous la retrouvons pour le myocarde et nous avons dit qu'elle s'expliquait vraisemblablement par l'autorégulation cellulaire (voir p. 137).

Le déroulement des variations d'excitabilité peut se résumer de la façon suivante :

1° Période réfractaire absolue.

2° Période réfractaire relative pendant laquelle apparaît une courte phase d'

3° Hyperexcitabilité (« dip » des auteurs anglo-saxons).

4° Une phase d'hyperexcitabilité vraie.

5° Retour à l'excitabilité normale.

Cette succession a été mise en évidence aussi bien sur le cœur in situ que sur la cellule cardiaque même.

Origine et mécanisme de la fibrillation. — Elle implique deux facteurs anormaux :

La continuation de l'activité cardiaque et la désorganisation de cette activité.

Le cœur est constitué d'éléments musculaires autonomes mais qui agissent de façon synergique répondant à la loi du tout ou rien. La coordination est due au pace-maker et au mécanisme de transmission qui active successivement les différentes fibres du cœur pour aboutir à une action harmonieuse de pompe. C'est la déficience de l'un de ces facteurs qui provoque la fibrillation.

Les degrés de la fibrillation sont variables. Parfois la contraction de certains groupes cellulaires est encore ordonnée, celle d'autres désordonnée, chaque fibre se contractant séparément pour son propre compte. Les théories du mouvement circulaire ou celles du foyer ectopique sont insuffisantes à expliquer le phénomène.

La fibrillation peut être obtenue de différentes façons.

Si l'on accélère le rythme, la vitesse de repolarisation grandit, mais il y a une limite et alors le cœur fibrille. Il est probable que dans ce cas certains éléments ne peuvent suivre le pace-maker qui perd alors le commandement.

L'application d'un train de stimuli tétanisant peut provoquer la fibrillation en surprenant certaines fibres pendant leur période d'hyperexcitabilité. Un stimulus violent appliqué pendant une des périodes de « supranormalité » (hyperexcitabilité) peut provoquer la fibrillation

L'application d'un courant cathodique (dépolarisant) ou anodique (repolarisant) peu être cause de fibrillation en déphasant certains éléments d'avec le reste des fibres myocardiques. Le courant anodique, tout en aidant à la récupération plus rapide de la repolarisation, peut aussi bloquer la conduction par hyperpolarisation de la membrane. Le potentiel de seuil des fibres myocardiques peut ainsi être élevé ou abaissé par l'application d'un courant subliminaire.

Par contre, un pace-maker ectopique provoqué par l'application de stimuli rythmiques peut faire apparaître des extrasystoles mais pas nécessairement la fibrillation.

L'occlusion coronaire provoque souvent la fibrillation. Le fait d'interrompre le courant sanguin dans une région du myocarde, libère à partir de cette zone dépolarisée un courant de lésion qui agit comme un stimulus électrique sur les fibres adjacentes. La combinaison d'adrénaline (augmentation de la résistance vasculaire périphérique) et du chloroforme (ou de tout toxique myocardique) facteur d'anoxie histotoxique, peut être à l'origine de la fibrillation.

En résumé, la fibrillation survient difficilement, même avec des stimuli puissants, sur un cœur parfaitement normal. Troubles de la polarisation, de la conduction, c'est-à-dire de l'excitabilité, sont le plus souvent le terrain indispensable. C'est pourquoi l'action de l'ion K^+ qui peut provoquer la dépolarisation brutale et généralisée du myocarde et engendrer la fibrillation peut, en pénétrant dans la fibre, la repolariser secondairement et arrêter le

cœur en diastole ainsi que supprimer la fibrillation. Alors un choc électrique ramenant un court instant une polarisation favorable du fait de la dépolarisation, de la sortie du K^+, permet au pace-maker de reprendre la commande rythmée du myocarde (*Fig.* 35).

d) Tonus myocardique.

Il n'y a rien d'essentiel à en dire qui n'ait déjà été dit à propos du muscle strié.

Les variations cycliques du tonus sont l'expression même de la révolution cardiaque. Elles sont liées à l'association et à la dissociation rythmées et successives de l'actine et de la myosine. Elles s'accompagnent d'un échange transmembranaire ininterrompu entre ions Na^+ et K^+. Elles nécessitent l'intervention repolarisante des processus oxydatifs reconstituant les réserves d'A. T. P.

Mais ces variations cycliques apparaissent sur un muscle en état permanent de plus ou moins grande tonicité. Cet état stable de base qui fait dire que les contractions cardiaques ont lieu sur un cœur mou, ou contracturé, ou simplement tonique, est également lié à la valeur des gradients ioniques de chaque côté de la membrane et en conséquence à l'activité des processus métaboliques.

Classiquement, on le faisait dépendre de l'innervation extrinsèque sous la dépendance de laquelle il se trouve également. Mais, alors que le cœur isolé de son système nerveux extrinsèque peut présenter un tonus variable suivant les caractères de son *autorégulation*, le système nerveux n'intervient sur ce tonus que comme un *servo-mécanisme* pour le faire varier suivant les exigences de l'organisme entier; un tonus élevé lui permet de se vider correctement à chaque systole et d'assurer, au mieux de ses possibilités, son rôle de mobilisateur de la masse sanguine.

Il est intéressant de noter que, à l'état larvaire, les battements cardiaques d'un crabe (Limulus) sont myogéniques, sans contrôle nerveux. Celui-ci survient plus tard et paraît résulter d'une structuration plus poussée.

e) Influence de la composition du milieu environnant sur le muscle cardiaque.

Toutes les cellules de l'organisme, nous le savons, exigent un environnement de composition déterminée. En ce qui concerne le ClNa, il est intéressant de constater que la concentration optima est de 0,7 % pour le cœur de grenouille et 0,9 % pour le cœur de mammifère. Un fragment de cœur isolé de grenouille dans une solution de ClNa à 0,7 % commence à battre rythmiquement. Puis les contractions après un maximum d'amplitude s'arrêtent en état de relaxation. ClNa agit donc comme un stimulus mais ne peut maintenir l'automaticité. Si l'on ajoute des traces de Cl_2Ca au bain, le cœur rebat à nouveau. Mais il s'arrêtera bientôt en état de contracture. L'addition de KCl suffit à faire réapparaître les contractions pour plusieurs heures. Ces résultats peuvent actuellement se comprendre à la lumière des notions d'échange et de spécificité cationiques précédemment envisagées. De même

que la nécessité de fournir au cœur du glucose pour lui permettre de se contracter pendant longtemps.

La concentration en ions Hydrogène du milieu est également essentielle à considérer. Si une solution d'acide faible est perfusée dans le cœur, celui-ci se dilate, il bat plus lentement et plus mollement et s'arrête pour un pH de 2 ou 3. La même chose survient avec le CO_2. Inversement, avec des bases faibles la relaxation diastolique devient de plus en plus incomplète et le cœur s'arrête pour un pH de 11 ou 12, en contracture. Le pH optimum est de 8,3 pour le cœur de grenouille. Chez les mammifères le facteur prépondérant est le CO_2. Toute variation de concentration de celui-ci provoque des troubles de la contraction cardiaque. On a pu croire que le facteur efficient dans ce cas était le pH, de telle sorte que le déficit en CO_2 pouvait être partiellement compensé par la réduction en $NaHCO_{3-}$, par exemple en augmentant la quantité *d'acide lactique dans le sang.*

Cependant, des travaux récents (Laborit et coll.) ont montré le rôle spécifique considérable du CO_2 en dehors de toute question du pH extracellulaire. Cette action identique sur le myocarde et sur la fibre lisse vasculaire sera étudiée plus longuement quand nous envisagerons le tonus vasculaire (voir infra p. 236).

Qu'il nous suffise de dire que l'action de l'acétazolamide, inhibiteur de la carboanhydrase, supprime l'action dépressive myocardique du CO_2 quel que soit le pH de la solution utilisée, alors que des solutions de CO_3NaH ou de NaOH à des pH variés ne réussissent pas à l'interdire. Il semble bien que ce soit la concentration en CO_3H_2 dans la fibre myocardique, augmentant sous l'action du CO_2 grâce à l'activité de la carboanhydrase (diastase intracellulaire absente des liquides extracellulaires) qui soit responsable de l'action inhibitrice du CO_2 alors que dans le milieu extracellulaire il se trouve facilement tamponné. L'application de la formule d'Henderson-Hasselbach dont le potentiel de membrane, l'association de l'actine et de la myosine et finalement le tonus dépendent, demeure ainsi valable dans son expression.

$$\text{Pm fonction de } \frac{[CO^3Hi]}{[CO^3He]}$$

Sous l'action du CO_2 c'est essentiellement $[CO_3Hi]$ qui sera augmenté d'où augmentation du potentiel de membrane et diminution du tonus. L'acétazolamide bloque ce mécanisme.

Dans l'organisme entier, par contre, l'acapnie provoque une paralysie des centres vaso-moteurs et une chute tensionnelle, l'hypercapnie une excitation de ces centres et une hypertension. Il s'agit là d'une régulation d'organisme et non plus d'organe. Dans ce cas, la composition ionique du milieu environnant le muscle cardiaque, dépendra du fonctionnement métabolique d'une part, de celui des émonctoires d'autre part, et sera capable enfin d'influencer certains systèmes de corrélation intercellulaires (système nerveux végétatif), dont les variations d'activité retentiront en retour sur le cœur.

II. — LA RÉVOLUTION CARDIAQUE

Le cœur se contracte environ 70 fois par minute chez l'homme adulte normal. Chaque battement commence par une contraction des deux oreillettes et des auricules; elle est suivie de celle des deux ventricules. Il en résulte

une projection du sang dans l'artère pulmonaire et l'aorte. Cliniquement, la « systole » exprime la contraction ventriculaire, la présystole accompagne la systole auriculaire.

La durée de la systole ventriculaire est donnée par l'intervalle entre le commencement du premier bruit et le second bruit, ou par l'intervalle entre le début de l'onde R et la fin de l'onde T, à l'électrocardiogramme.

Pendant la diastole les valvules aortiques sont fermées, les valvules auriculo-ventriculaires ouvertes. Il existe un flot continu de sang venant des veines et passant ensuite à travers ces valvules, des oreillettes dans les ventricules. Comme le cœur est relaxé, rien ne gêne le remplissage du cœur. A l'état normal la diastole se termine avant que le sac péricardique ne vienne limiter la distension cardiaque. La contraction des oreillettes augmente encore plus le remplissage des ventricules, mais même quand il existe une fibrillation auriculaire le remplissage ventriculaire peut être satisfaisant.

Le début de la contraction ventriculaire est brusque. L'augmentation rapide de la pression ventriculaire ferme les valvules auriculo-ventriculaires (mitrale et tricuspide). Les muscles papillaires se contractent avec les ventricules et interdisent l'éversion des valvules auriculo-ventriculaires dans les oreillettes.

La sortie du sang des ventricules n'est pas instantanée et pendant un temps très court les ventricules se contractent sur une cavité close, réalisant une contraction « isométrique ». Avant le début de la systole la pression intraventriculaire est basse (2 à 3 mm de Hg) tandis que celle dans l'aorte est de 70 à 90 mm de Hg. Pour que s'ouvrent les valvules aortiques, la pression intracardiaque doit évidemment dépasser la pression intraaortique et il en est de même pour le ventricule droit et l'artère pulmonaire. La phase d'éjection commence dès l'ouverture des valvules et continue tant que la pression intraventriculaire est plus élevée que l'aortique.

Même à la fin de la contraction les cavités ventriculaires ne sont jamais, semble-t-il, absolument vides. Dès que la pression intraventriculaire tombe au-dessous de l'aortique, les valvules se ferment à nouveau et l'éjection sanguine est terminée. Le déroulement de ces événements peut être étudié par l'enregistrement des variations de pression intracardiaque.

La pression intracardiaque

Les manomètres employés doivent être capables de répondre à des variations rapides. Un manomètre à mercure est insuffisant. Il faut un instrument à faible inertie et n'oscillant pas de lui-même (manomètres à miroir de Frank, de Wiggers ou de Hamilton, apériodiques).

Il faut recueillir un enregistrement simultané de la pression dans l'aorte, dans l'oreillette et dans le ventricule.

La pression intraventriculaire. — La figure 52 montre l'enregistrement des pressions intracavitaires du ventricule (au-dessus) et de l'oreillette (au-dessous) gauches. La figure 53 montre que le cycle cardiaque com-

mence avec la contraction auriculaire qui provoque une légère augmentation de pression dans le ventricule. La contration ventriculaire commence en I et provoque une élévation brusque de la pression. Les valvules auriculo-ventriculaires se ferment et la phase « isométrique » commence sans changement dans le volume du contenu ventriculaire (I à II). Dès que la pression intraventriculaire dépasse celle de l'aorte, les valvules aortiques s'ouvrent, la phase d'éjection commence. La pression aortique demeure alors légèrement inférieure à la pression ventriculaire. L'éjection est d'abord rapide, la pression continue à monter (II à III). Puis la pression tombe parallèlement dans l'aorte et le ventricule (III à IV).

Le muscle cardiaque se relâche alors brusquement, au point IV. Les valvules aortiques se ferment sur le ventricule vide et dont la pression tombe, ce qui se marque sur le tracé aortique par une incisure. La pression ventriculaire tombe en VI au-dessous de celle de l'oreillette, la valvule mitrale s'ouvre alors permettant au flot auriculaire de gagner le ventricule. La pression intraventriculaire rejoint le zéro et y reste pendant la diastole.

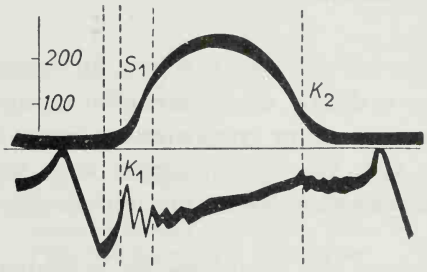


FIG. 52. — *Tracés de pressions intracardiaques enregistrés simultanément.*

En haut, pression intraventriculaire gauche; *en bas*, pression intra-auriculaire gauche; K_1, fermeture des valvules A_1 V_1; K_2, *ouverture* des valvules A_1 V_1; S_1, ouverture des valvules aortiques (d'après EVANS).

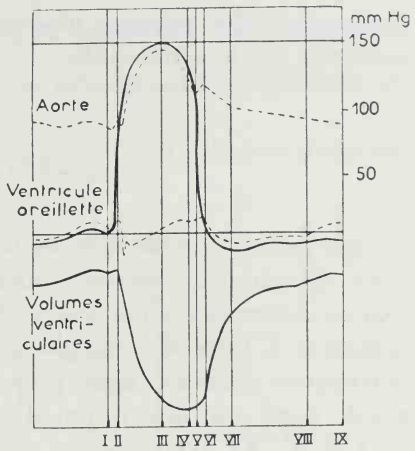


FIG. 53. — (D'après WIGGERS, modifié par EVANS.)

A thorax fermé la pression extracardiaque négative varie de 3 à 30 mm de Hg suivant les phases ventilatoires. Elle peut être transmise à l'intérieur du cœur.

La pression intra-auriculaire. — La courbe d'enregistrement (*Fig.* 52) montre que la pression varie suivant les phases suivantes :

— une première onde (présystolique) correspond à la systole auriculaire. Elle est positive;

— la seconde au début de la systole ventriculaire (positive).

— une onde, négative encore, correspond à la traction de l'anneau auriculo-ventriculaire par la contraction ventriculaire;

— une onde positive progressive due au remplissage de l'oreillette;

— une onde négative enfin, pas toujours bien marquée. Le ventricule

est entièrement relaxé, les valvules auriculo-ventriculaires ouvertes, le sang passe librement des oreillettes aux ventricules. La pression atteint une valeur plus élevée dans l'oreillette gauche. A droite les grosses veines jouent le rôle de réservoir supplémentaire.

L'étude de la pulsation cardiaque et celle des bruits du cœur, signalés par Harvey et décrits par Laënnec, sont longuement décrites dans les ouvrages de sémiologie car elles rendent encore de grands services en clinique humaine. La cardiographie est un peu délaissée depuis quelque temps et nous pensons qu'il est plus important en physiologie de prendre connaissance longuement des moyens modernes d'exploration, dont la richesse d'enseignement est incomparable.

L'électrocardiogramme.

On peut recueillir à la surface du corps les courants d'action du cœur Pour obtenir des résultats comparables, on a décidé de les recueillir en des régions conventionnelles appelées « dérivations ». Leur enregistrement donne naissance à l'électrocardiogramme (E. C. G.). Les tracés varient avec les dérivations utilisées, mais présentent des caractères communs qu'on peut réunir dans une description d'ensemble.

L'E. C. G. n'est que la somme algébrique des variations du potentiel de membrane des fibres myocardiques en différentes zones. Hoffmann et Suckling ont montré la relation constante entre les courbes de potentiels cellulaires et les électrocardiogrammes auriculaire et ventriculaire.

1° Les potentiels membranaires de la fibre myocardique.

Ils ont été étudiés grâce aux microélectrodes intracellulaires (Ling-Gérard) et à l'emploi des ions marqués.

Pour le myocarde le potentiel membranaire est de l'ordre de 80 *m*V $\pm$ 7. Ce chiffre serait supérieur de 20 *m*V pour la fibre de Pinkinje.

Au niveau du tissu nodal (pace-maker) le potentiel de repos tend à diminuer entre deux contractions. Tout se passe dans la conception de l'autorégulation de l'automatisme, comme si pendant la période de repos une tendance au nivellement ionique spontané apparaissait. Puis les charges positives pénètrent au moment de la dépolarisation, puis la polarisation s'inverse (*Fig.* 54). C'est le potentiel d'action. La repolarisation se fait avec existence d'un plateau pour les ventricules, sans plateau pour les oreillettes. Il semble que ce soit le gradient potassique et ses variations qui soient les facteurs essentiels de la polarisation de membrane et de ses variations. Cependant, l'entrée du Na précède la sortie du K et nous renvoyons à l'étude de la physiologie cellulaire (p. 119) pour la description des facteurs métaboliques (pompe à Na^+ et à K^+) qui les règlent (*Fig.* 54).

Effets de l'acétylcholine. — On peut envisager son action sur la perméabilité membranaire du Na ou du K.

Pour certains (Weidmann) l'excitation du vague et l'acétylcholine augmenteraient la perméabilité membranaire de la fibre cardiaque au K^+ (pK). Pour eux, ainsi s'expliquerait le raccourcissement du potentiel d'action auriculaire sous son influence, l'augmentation de la sortie de K^+ pendant l'activité, et par la suite l'accélération de la repolarisation. Si le potentiel de repos est bas, l'acétylcholine ou l'excitation du vague l'élèvent. S'il est haut elle ne le change pas. Quels que soient la cause et le mécanisme de la dépolarisation, une grande perméabilité membranaire au K^+ tend à conserver l'équilibre du rapport $\frac{[Ki]}{[Ke]}$ pour lequel la tendance du K^+ à transiter est égale à zéro. Elle tend donc à ralentir la dépolarisation. Rhéobase et chronaxie cardiaques diminuent.

Pour d'autres (B. F. H. Hoffmann) le vague et l'acétylcholine diminue-

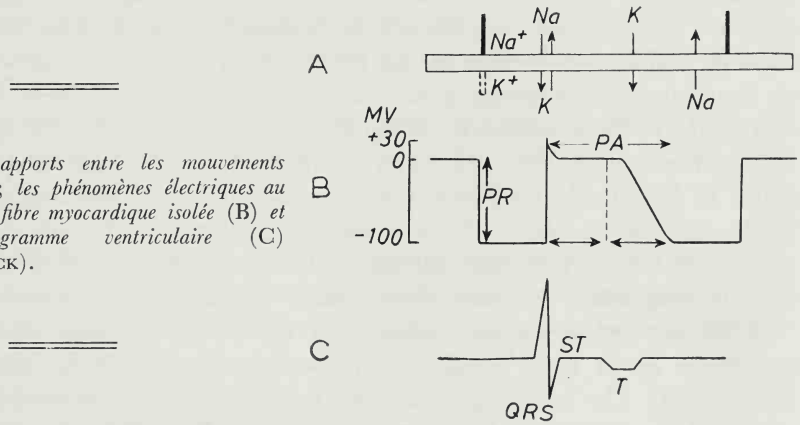


FIG. 54. — *Rapports entre les mouvements ioniques* (A); *les phénomènes électriques au niveau de la fibre myocardique isolée* (B) *et l'électrocardiogramme ventriculaire* (C) (d'après PICK).

raient la perméabilité au Na^+ et son entrée dans la cellule. En effet, quand le Na^+ diminue dans le liquide extracellulaire, l'amplitude du potentiel d'action diminue. On comprendrait ainsi la rapidité accrue de la repolarisation sous l'action de l'acétylcholine. De même la diminution de $[Na_e]$ ralentit la conduction A. V., la durée de la systole électrique, ralentit le rythme. Enfin, la lente dépolarisation constatée au repos et réduite avec la diminution du taux de Na^+ dans le liquide de perfusion. Ces faits se retrouvent sous l'action de l'acétylcholine. L'abolition de la fibrillation et du flutter pendant la stimulation vagale peut être expliquée par une diminution d'un potentiel d'action élevé, qui est ramené à une valeur insuffisante à la propagation des impulsions.

Quoi qu'il en soit, il semble qu'il faille, là aussi, penser avant tout métaboliquement. Si le métabolisme est efficace, la réintégration du K et l'extrusion du Na paraîtront accélérées et les deux interprétations seront valables. La synthèse de l'acétylcholine est sous la dépendance de l'intensité des processus oxydatifs. Or, J. H. Burn a pu montrer que l'acétylcholine exogène possède une action stimulatrice ou inhibitrice sur sa propre synthèse suivant l'intensité même de cette synthèse. Elle serait ainsi capable de stimuler le

métabolisme d'une fibre épuisée en lui permettant de réintégrer son K^+ et de ralentir celui d'une fibre fortement polarisée, donc de lui faire perdre du K^+.

2° L'électrocardiogramme humain.

Les dérivations. — Chez l'homme le cœur est placé dans une position asymétrique reposant sur le diaphragme de façon oblique, pointant en bas et à gauche. D'ailleurs, l'axe électrique varie pendant la diastole. On recueille les tracés électrocardiographiques par des électrodes placées l'une au bras droit, l'autre au bras gauche (dérivation I), la troisième enfin à la jambe gauche. La dérivation entre le bras droit et la jambe gauche est la dérivation II. Entre le bras gauche et la jambe gauche la dérivation III. Souvent des localisations plus précises peuvent être obtenues avec des dérivations précordiales dont une électrode est indifférente, à n'importe quelle région distante de l'exploration (on choisit généralement celle du bras droit). L'autre dans la région précordiale en six points différents dont le premier est situé au bord droit du sternum à la hauteur du quatrième espace, le dernier au niveau de la ligne axillaire moyenne et un peu plus bas. Les quatre autres s'étagent entre ces deux extrêmes en des points précis de la région précordiale. Si l'électrode indifférente est au bras droit, la précordiale se nomme C. R., au bras gauche C. L., à la jambe gauche C. F. Le point précordial se chiffre de 1 à 6 (CR_5 par exemple). Les précordiales ont un grand intérêt dans le diagnostic du siège d'une lésion localisée du myocarde (infarctus).

L'électrocardiogramme présente ordinairement trois ondes positives (au-dessus de la ligne basale de repos électrique) et deux ondes négatives (au-dessous). On les désigne par des lettres suivant la nomenclature d'Einthoven. La première onde, positive, est l'onde P (initiale de présystole). Elle correspond à la propagation de l'excitation par l'oreillette. Puis vient l'onde Q. R. S. ou complexe ventriculaire. Q et S sont négatives, d'amplitude variable, et peuvent manquer complètement dans certaines dérivations à l'état normal. R est positive. L'onde T, complexe final, est séparée de S par un intervalle qui doit s'inscrire sur la ligne isoélectrique. Une sous-dénivellation de ST est un signe d'anoxie myocardique. Il est positif normalement en dérivation I et II et peut être négatif en III.

L'intervalle qui sépare P de Q ou de R en l'absence de Q, extériorise les anomalies de la conduction entre l'oreillette et les ventricules. La branche descendante de R peut présenter une onde en dôme (Pardee) caractéristique de l'infarctus du myocarde. L'onde T, lorsqu'elle est négative dans les dérivations où elle est normalement positive (I et II) indique fréquemment des troubles de la repolarisation et des perturbations du rapport $\frac{[Ki]}{[Ke]}$. Quand il existe un bloc de conduction entre l'oreillette et le ventricule l'onde P sera indépendante de Q. R. S. Un degré de moins et on constate seulement un accroissement de l'intervalle P. R. En cas de fibrillation auriculaire l'onde P est remplacée par de petites ondes rapides.

Rapport entre l'électrogènèse de la fibre isolée et l'électrocardiogramme. — La figure 54 d'après Pick, montre que le complexe ventriculaire est l'équivalent de l'onde de dépolarisation : la branche ascendante est contemporaine (comme l'ont montré les effluogrammes avec des ions marqués) de la pénétration du Na^+ dans les fibres, la branche descendante de la sortie du K^+ ramenant le potentiel de membrane à l'équilibre. La branche ascendante de T correspond à la rentrée du K^+, la descendante à la sortie de Na^+, l'onde T extériorise donc la repolarisation. On a longtemps prétendu qu'une onde T acuminée et volumineuse était un signe d'hyperkaliémie. Son inversion, d'hypokaliémie. Il paraît plus exact, actuellement, d'envisager le rapport $\frac{[Ki]}{[Ke]}$, un tracé d'hyperkaliémie par exemple pouvant être obtenu aussi bien par une augmentation de [Ke] que par une diminution de [Ki] (Hypokalicytie) ou que par toute diminution du rapport jouant sur les deux éléments.

Il en est de même en sens inverse pour l'inversion de l'onde T comme on peut en trouver après administration de glucose et d'insuline faisant pénétrer l'ion K^+ dans la cellule myocardique et diminuant Ke en élevant Ki (élévation du rapport).

En définitive l'E. C. G. ne serait que la somme algébrique de deux ondes monophasiques durables, légèrement décalées et de sens inverse.

Axe électrique du cœur. — Un vecteur représente une force. On l'exprime au moyen d'une flèche dont la direction donne l'orientation de la force et la longueur son intensité. On peut ainsi représenter la force électromotrice du cœur. La longueur de la flèche indique le voltage, son orientation le sens du courant. En cardiologie on appelle la première caractéristique, valeur manifeste, la seconde, axe électrique du cœur.

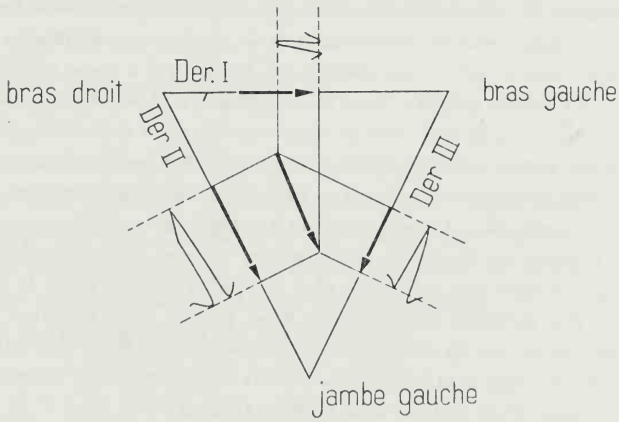


Fig. 55.

La valeur manifeste peut être tirée de la proportionnalité grossière existant entre l'amplitude des complexes électrocardiographiques en plusieurs dérivations et la force électromotrice développée par le cœur. Comme l'axe électrique, elle varie à chaque instant et lorsqu'on les définit, c'est en se référant à un moment particulier de l'activité. En ce qui concerne l'axe électrique du cœur, on désigne la direction du *vecteur* représentant la résultante des forces électromotrices contemporaines du complexe Q. R. S.

Dans le cas des trois dérivations classiques (I. II. III.) le plan d'enregistrement du courant d'action est un triangle équilatéral dont les sommets sont le pubis et les deux épaules (*Fig.* 55). Einthoven a montré que pour chaque dérivation, la valeur représentant la force électromotrice du cœur s'inscrivait perpendiculairement au côté du triangle représentant la dérivation envisagée.

Habituellement, le cœur étant orienté en bas et à gauche, la dérivation II lui est parallèle et présente l'onde R la plus ample. La dérivation III, perpendiculaire à l'axe, la plus faible.

L'expérience montre que l'axe électrique dépend beaucoup de la prépondérance relative des masses musculaires du cœur. Il est normalement dirigé vers la gauche parce que le ventricule gauche est plus développé que le droit. Pathologiquement on peut voir l'axe dévié vers la droite montrant une prédominance plus ou moins grande du ventricule droit.

III. — DÉBIT ET TRAVAIL DU CŒUR

La quantité de sang lancée par les ventricules dans la circulation à chaque systole est le *débit systolique*. Le *débit minute* ou volume propulsé en une minute, est égal au débit systolique par la fréquence des battements cardiaques dans une minute. Les déterminations directes chez l'homme sont pratiquement impossibles. Elles exigent, expérimentalement, de réaliser chez l'animal une préparation « cœur-poumons ».

Les méthodes indirectes utilisent le principe de Fick.

Principe de Fick. — Si l'on connaît la quantité d'O_2 fixée par le sang pendant une minute de ventilation et si l'on mesure la différence entre les taux d'oxygène du sang artériel et du sang veineux ventriculaire droit, on peut en déduire la quantité de sang qui a fixé l'oxygène consommé, et qui correspond à celle qui a passé par le poumon.

Le même principe peut être appliqué au CO_2 rejeté pendant une minute. Chez l'homme le sang veineux doit être un sang veineux mêlé prélevé dans le ventricule droit par le passage d'une sonde à partir d'une veine du bras. En effet, le sang veineux périphérique n'a pas la même composition suivant le lieu du prélèvement, suivant l'activité des organes qu'il vient d'irriguer, etc... Le sang artériel au contraire a une composition fixe et peut être prélevé sur n'importe quelle artère périphérique. Ce sont là les opérations les plus précises.* Mais on peut utiliser aussi des méthodes plus indirectes pour évaluer la teneur du CO_2 sanguin.

Par exemple, la teneur du sang artériel peut s'évaluer en déterminant le taux du CO_2 alvéolaire, car les deux valeurs sont identiques. Pour convertir cette « tension » en pourcentage contenu dans le sang artériel, il suffit de rechercher la quantité de CO_2 fixé par un échantillon du sang d'un malade à la tension trouvée.

Pour la teneur en CO_2 du sang veineux arrivant aux poumons, le sujet après avoir expiré profondément respire profondément à trois reprises en 15 secondes un mélange de 94 p. 100 d'O_2 et 6 p. 100 de CO_2. L'oxygène en excès évite l'anoxémie et les perturbations de la courbe de dissociation du CO_2 qui en résulteraient. Ainsi on suppose que la tension de CO_2 dans un échantillon d'air alvéolaire est identique à celle du sang arrivant aux poumons. Pendant ces

* On sait que ce prélèvement du sang ventriculaire droit, fut réalisé sur lui-même pour la première fois en 1929 par Forssmann en Allemagne et que la technique fut développée ensuite de façon extensive en Amérique par Cournand et coll.

15 secondes en effet, le sang qui quitte le poumon avec son CO_2 en équilibre avec celui de l'air alvéolaire modifié par les inspirations ne peut avoir parcouru le système circulatoire en entier. Par contre, l'équilibre peut être obtenu avec le sang veineux. La tension de CO_2 de l'air alvéolaire est transformé en pourcentage dans le sang par la même façon que précédemment.

La quantité de CO_2 éliminé est fournie par le dosage dans le sac de Douglas dans lequel on fait respirer le sujet pendant 10 minutes.

Cette méthode est très critiquable et le prélèvement direct des sang artériel et veineux mêlé leur est bien préférable.

On préfère actuellement calculer le débit cardiaque à partir de la différence oxygénée artério-veineuse car le taux de CO_2 est moins stable que celui d'O_2.

Une autre méthode (principe de Kuntz) consiste à faire respirer le sujet dans une enceinte close contenant une quantité connue d'un gaz peu soluble dans le sang (protoxyde d'azote, acétylène, iodure d'éthyle). Connaissant le coefficient de solubilité dans le plasma, si l'on détermine la quantité disparue on peut déduire la quantité de sang ayant traversé le poumon pendant le même temps et donc le débit cardiaque. Cette méthode comporte également de nombreuses causes d'erreur.

Le débit cardiaque recherché à partir des échanges de CO_2 est donné par la formule de Fick :

$$\frac{\text{litres de } CO_2 \text{ rejetés en 1 minute}}{\text{litres } CO_2 \text{ veineux} - \text{litres de } CO_2 \text{ artériel}} = \text{débit cardiaque en litre/minute;}$$

La ventilation doit être très stable pendant l'expérience car une hyperventilation abaissant le CO_2 artériel à la suite du CO_2 alvéolaire, augmenterait d'autant la différence artério-veineuse et fournirait une mesure du débit cardiaque faussement abaissée.

Pour l'homme, le débit systolique moyen est de 60 à 80 ml pour chaque ventricule, le débit minute de 5 à 6 litres environ.

Travail du cœur. — Le travail utile est égal au produit du débit par la pression, plus l'énergie cinétique.

$$Tr = P \times D + \frac{1}{2} Mv^2.$$

En fait, la valeur intéressante serait l'effort physiologique du cœur, mais les difficultés d'évaluation sont presque insurmontables car dépendant de multiples facteurs dont l'appréciation est difficile. En particulier on ne peut connaître avec précision le volume du sang sur lequel le cœur se contracte car le ventricule ne se vide qu'incomplètement à chaque systole et l'ondée ventriculaire ne représente qu'une fraction de son contenu.

IV. — FACTEURS MODIFIANT L'ACTION CARDIAQUE

Les facteurs sont nombreux qui modifient la fréquence ou l'amplitude des contractions. Ils sont difficiles à analyser sur le cœur in situ, en particulier du fait de l'interférence des variations constantes de la résistance vasculaire périphérique. On a donc remplacé cette dernière, expérimentalement, par une résistance contrôlée grâce à la préparation *« cœur-poumons »*.

La préparation. cœur-poumons. — Due à Starling, elle permet de faire varier la résistance vasculaire périphérique, la pression veineuse, la vitesse de remplissage, la température du sang. Elle est représentée dans la figure 56.

Sous anesthésie et respiration contrôlée, ouverture thoracique, les artères s'échappant de la crosse de l'aorte sont liées et l'aorte elle-même au-dessous de la sous-clavière gauche. Une canule est placée dans le tronc brachio-céphalique et la veine cave supérieure. Les canules et les réservoirs sanguins qui les alimentent sont remplis auparavant de sang hépariné. La seule voie laissée au sang est la canule brachio-céphalique qui communique avec un manomètre à mercure (M_1) et se dirige vers un tube en T dont une des branches aboutit à un réservoir B. L'air y sera comprimé avec l'élévation de la pression et constituera une résistance élastique.

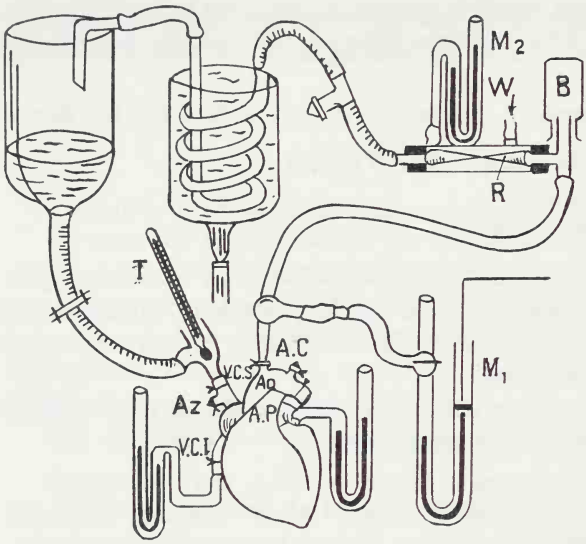


FIG. 56. — *Préparation « cœur-Poumons »* (suivant STARLING).

V. C. S., Veine cave supérieure; *V. C. I.*, veine cave inférieure; *Ao*, Aorte; *A. c.*, Artère carotide; *A. z.*, Azygos; *A. P.* Artère pulmonaire.

L'autre branche du tube en T aboutit à une résistance constituée par un tube étroit en caoutchouc (R) passant dans un tube en verre dont l'atmosphère peut être comprimée par sa communication avec un réservoir où de l'air peut être injecté (W). Un autre orifice de ce tube est branché sur un manomètre (M_2). Quand on comprime le tube en caoutchouc en injectant sous pression de l'air dans le réservoir, il faudra que la pression sanguine atteigne ou dépasse la pression imposée pour que le sang circule. Puis le sang passe dans une spirale plongée dans un bain-marie pour le réchauffer. De là il tombe dans un réservoir, connecté par un large tube à la veine cave supérieure, une pince à pression variable pouvant régler le débit dans celle-ci. Un thermomètre indique la température du sang arrivant au cœur. Enfin, un orifice peut être ouvert sur le circuit artériel pour recueillir pendant un temps donné du sang et mesurer le débit.

Cette préparation a permis d'explorer le fonctionnement cardiaque, mais le débit mesuré ne comporte pas le débit coronaire. Par ailleurs, il est essentiel que le débit cardiaque et que la résistance dans l'aorte maintiennent une circulation coronaire efficace.

Remplissage et vidange cardiaques. Puissance systolique. — Il est évident que si l'apport veineux est constant, le débit-minute, mesuré sur un temps suffisant, est constant et qu'il n'est pas affecté par les variations

de la résistance vasculaire périphérique et le rythme cardiaque. C'est ce que l'on constate sur la préparation cœur-poumon. Par contre, le débit cardiaque peut être profondément modifié par les changements survenant dans le retour veineux.

Lorsqu'on augmente l'apport veineux au cœur, les veines, les oreillettes et les ventricules sont plus distendus pendant la diastole. Pendant la systole, du fait de la fermeture des valvules auriculo-ventriculaires le sang s'accumule dans les oreillettes. Chez l'animal intact, si dans une certaine mesure la pression veineuse exprime l'apport sanguin au cœur, on peut dire que le débit augmente avec l'élévation de la pression veineuse tant que le cœur est capable de mobiliser le sang qui lui parvient pendant la diastole. De même, puisque le débit systolique ne varie pas avec la fréquence, quand celle-ci augmente la pression veineuse diminue. Chez l'animal intact une fréquence trop élevée gêne le fonctionnement cardiaque car le cœur n'a plus le temps de se remplir pendant la diastole trop courte. Cependant, l'accélération du rythme améliore le remplissage dans une certaine mesure en abaissant la pression veineuse intrathoracique par rapport aux veines extrathoraciques.

Ainsi, le facteur dominant la *puissance cardiaque* est l'influx veineux. Plus celui-ci est important plus le débit l'est aussi. Les changements du rythme et de la puissance cardiaque qui accompagnent l'exercice par exemple, sont surtout la réponse à un influx veineux plus important.

Loi du cœur de Starling. — La préparation a permis de mettre en évidence deux faits importants :

a) Si l'on augmente la pression artérielle, le ventricule se vide moins bien et à l'ondée suivante se trouve distendu par une quantité de sang plus grande. La systole consécutive sera plus efficace mais encore insuffisante. Il faut plusieurs révolutions cardiaques pour rétablir l'équilibre.

b) Si l'on augmente la pression veineuse, ce qui distend le ventricule droit à la diastole, le même phénomène apparaît. C'est la dilatation d'adaptation de Starling. En effet, la dilatation cavitaire distend les fibres cardiaques, ce qui constitue une excitation mécanique qui les oblige à se contracter plus énergiquement. C'est là une loi générale que *la contraction d'un muscle est d'autant plus intense que ses fibres sont plus allongées*. Ceci est vrai dans certaines limites cependant. Un allongement excessif réalise une souffrance qui diminue l'efficacité fonctionnelle.

Cette limite existe également pour le cœur et Wiggers indique qu'au-dessus de 25 à 30 cm d'eau de pression veineuse, apparaît la décompensation cardiaque.

Il n'en reste pas moins que si l'on maintient la pression artérielle constante et que l'on fasse varier considérablement l'influx veineux, le cœur demeure capable de mobiliser contre la résistance vasculaire tout le sang qui lui parvient. Ainsi, quand on parle de surcharge transfusionnelle en clinique, doit-on penser, non à une surcharge liquidienne le plus souvent, mais avant tout à une insuffisance myocardique fonctionnelle d'origine toxique (anesthésique), anoxique ou hypercapnique.

Cette remarquable faculté d'adaptation du cœur au travail qui lui est

demandé apparaît encore dans les affections valvulaires. Dans ce cas, le cœur distendu augmente non seulement son effort mais encore s'hypertrophie, du moins pendant un temps.

Métabolisme cardiaque. — Il est loin d'être encore totalement élucidé. L'importance des processus respiratoires qui fournissent l'énergie nécessaire à la contraction cardiaque est mesurée par la consommation d'O_2 et la production de CO_2. La nature des substrats dégradés est également intéressante à connaître. La part des réactions du type fermentaire dans la libération d'énergie, même en l'absence d'oxygène, est à étudier.

Ce que nous savons montre que le métabolisme cardiaque suit les grandes voies que nous avons décrites en étudiant le métabolisme en général (voir p. 104). Certains faits méritent cependant que l'on s'y arrête quelque peu.

La détermination de la consommation d'oxygène est réalisée en recherchant la différence de concentration d'O_2 des sangs artériels et veineux coronaires d'une part, et en mesurant la quantité de sang qui les parcourt dans l'unité de temps ou bien en mesurant sur un cœur isolé la quantité d'O_2 qui disparaît dans un système oxygénateur à circuit fermé. La consommation dépend du travail cardiaque, de la température et du rythme. En moyenne, elle est de 250 à 400 ml d'O_2 pour 100 g de cœur par heure. L'adrénaline l'augmente considérablement.

On conçoit l'apport considérable que la préparation cœur-poumon a pu faire dans l'élargissement de nos connaissances sur ce sujet. *Les combustibles utilisés* sont recherchés, par leur disparition ou non, du sang d'une telle préparation ou du liquide de perfusion d'un cœur isolé. La détermination du quotient respiratoire $\frac{CO^2}{O_2}$ du cœur isolé ou de la préparation cœur-poumons renseigne également.

Le fait le plus caractéristique est sa grande consommation d'acide lactique qui paraît être son aliment préféré parmi les substances de type glucidique. Alors que la consommation en glucose dans les conditions ordinaires d'aérobiose est peu considérable, celle en lactate est importante : 100 g de cœur de chien par heure consomment 70 mg de glucose et 200 mg d'acide lactique. L'acide lactique utilisé par le cœur provient des processus de glycolyse qui siègent normalement dans le sang et qui sont activés par son passage dans les poumons. Le travail musculaire contribue également à son approvisionnement.

Si l'on prive le cœur de glucose et de lactate, ses battements s'affaiblissent et il utilise son propre glycogène. Le lactate est plus efficace pour restaurer la vigueur des contractions, mais le glucose est seul capable de restaurer le glycogène.

En anaérobiose le cœur ne peut plus utiliser l'acide lactique, au contraire il en déverse dans le sang. De même, alors qu'en présence d'oxygène l'acide mono-iodacétique qui bloque les processus fermentaires (voir p. 101 et 144) est sans effet sur la contraction cardiaque qui utilise alors l'acide lactique si on lui en fournit suffisamment, en anaérobiose l'acide mono-iodacétique arrête immédiatement les contractions.

On peut interpréter ces faits en disant qu'en aérobiose c'est la dégradation du phosphagène (phosphocréatine) qui fournit l'énergie nécessaire au cœur et l'oxydation de l'acide lactique qui synthétise le phosphagène. En anaérobiose, comme le muscle squelettique, le cœur tire son énergie de la dégradation du glycogène avec formation d'acide lactique.

Le cœur peut également utiliser l'acide pyruvique. Il peut peut-être utiliser des graisses, son quotient respiratoire étant de 0,70 en l'absence de glucose et d'acide lactique. L'acide β hydroxybutyrique disparaît des préparations cœur-poumons quand le sang qui les perfuse en contient.

De même il est possible qu'il puisse utiliser des acides aminés (glycocolle, acide aspartique) (Laborit et coll., Trzebsky). La vitamine B_1 joue un rôle important dans son métabolisme. Les sécrétions hormonales interviennent également. Des troubles cardiaques sont fréquents dans l'hyper- et l'hypothyroïdisme. La somatotrophine améliore son fonctionnement en anaérobiose (Laborit et coll.). Elle accroît sa charge en glycogène (Thieblot et coll.).

L'excitation du vague diminue la consommation d'O_2 plus que ne le ferait le ralentissement du rythme. C'est l'inverse pour l'excitation du sympathique et l'adrénaline. Mais le métabolisme cardiaque est également sous la dépendance du débit coronaire.

Enfin, on a insisté récemment, aussi bien expérimentalement que cliniquement, sur l'efficacité des solutions hypertoniques de glucose pour améliorer l'efficacité du myocarde dans toutes les situations où son métabolisme aérobie risque d'être perturbé (anoxie sous toutes ses formes et hypothermie) (H. Laborit et coll.).

La circulation coronaire. — Dans le cœur des mammifères, le muscle est nourri par les artères coronaires, le sang veineux retournant au cœur droit par le sinus coronaire et d'autres veines cardiaques. Les branches des artères coronaires montrent peu d'anastomoses. Elles sont insuffisantes à rétablir la circulation d'un territoire ischémié par l'occlusion d'une branche coronaire importante. On peut donc considérer la circulation coronaire comme terminale. La part prise par la circulation coronaire dans la puissance cardiaque est dominante, puisqu'elle assure l'apport oxygéné. Cinq pour cent environ du débit cardiaque sont dérivés dans les coronaires. Chez l'homme, pendant un exercice violent le flot coronaire est d'environ 1 litre 5 par minute.

Les autres facteurs restant identiques et que le travail cardiaque soit variable ou stable, le débit coronaire dépend d'abord de la pression moyenne d'irrigation. C'est donc la pression artérielle systémique qui commande surtout le débit coronaire.

Cependant, la circulation coronaire est également adaptée au travail que le cœur doit fournir puisque sa consommation d'oxygène s'accroît avec ce travail. Sur la préparation cœur-poumon le débit coronaire s'accroît avec l'accroissement des besoins en O_2. On constate en effet :

— que la réduction de la saturation oxygénée du sang circulant dans les coronaires provoque la dilatation immédiate de ces vaisseaux. Cette dilatation est strictement proportionnelle au degré d'anoxémie. Il en résulte

que dans une large limite la consommation d'oxygène par le cœur est indépendante du degré de saturation oxygénée du sang artériel.

Cet effet est sans doute explicable par l'effet direct de l'anoxie sur la fibre lisse des vaisseaux coronariens.

Il est logique de penser que dans une certaine mesure la diminution de l'accepteur d'électrons et d'ions H^+ qu'est l'oxygène dans le liquide extracellulaire qui baigne ces fibres, provoque une accumulation d'ions H^+ dans la cellule (diminution du pH et du RH_2 intracellulaire en anoxie) qui augmente le rapport $\frac{[Hi]}{[He]}$ dont la conséquence est une diminution du tonus (voir p. 128 et 142). Nous avons à maintes reprises développé les raisons expérimentales qui nous permettent également d'interpréter le rôle vaso-dilatateur local du CO_2 (voir p. 128 et 148). Nous les évoquerons à nouveau dans l'action vaso-dilatatrice locale du CO_2 sur les coronaires.

— On constate également que les coronaires étant largement innervées par les vagues et le sympathique, il semble bien, conformément aux premières constatations d'Anrep et Segall, que le premier soit vaso-constricteur et le second vaso-dilatateur coronarien. Quand le cœur *in situ* voit son débit s'accroître, un réflexe accélère son rythme, mais un autre provoque une dilatation des vaisseaux coronaires. Cela ne se voit plus sur le cœur énervé de la préparation cœur-poumon dans laquelle les changements du débit cardiaque ont peu d'influence sur le débit coronaire. Le même résultat est obtenu avec l'injection d'adrénaline.

— On constate encore que les différentes phases du cycle de révolution cardiaque influencent la circulation coronaire. La circulation coronaire montre trois ondes, semblables à celles vues sur les tracés de pression intra-auriculaire. La circulation la plus rapide est contemporaine du début de la systole ventriculaire qui paraît par ailleurs réaliser un effet de massage sur les veines coronaires. Mais très rapidement la vitesse du courant sanguin diminue et disparaît même à la fin de la systole, du fait vraisemblablement de l'écrasement du système coronaire par la contraction cardiaque. Puis elle augmente au début de la diastole et atteint son maximum au milieu de celle-ci. Les résultats expérimentaux de Anrep ne concordent pas exactement d'ailleurs avec ceux de Wiggers.

V. — LA RÉGULATION NERVEUSE DU CŒUR

Nous avons jusqu'ici étudié le cœur surtout en tant qu'organe isolé capable d'assurer sa fonction hémodynamique de façon autorégulée. Nous avons cependant entrevu déjà une régulation d'organisme avec la vaso-dilatation coronarienne sous l'action de l'anoxie et de l'hypercapnie. Mais il faut maintenant le replacer dans l'organisme où sa fonction essentielle est la mobilisation de la masse sanguine suivant les besoins métaboliques des tissus et organes de l'organisme envisagé comme un tout. Interviennent alors des mécanismes de contrôle soumis à la commande du système nerveux central

qui peuvent augmenter ou diminuer son activité. Mais, de plus, ce contrôle n'est pas inutile pour la protection du muscle cardiaque lui-même, car sans

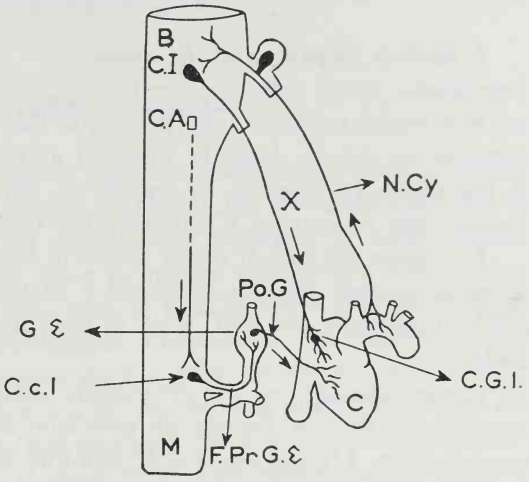


FIG. 57. — *Innervation du cœur* (d'après STARLING).

C, Cœur; *C. I.*, Centre inhibiteur cardiaque; *C. a.*, Centre accélérateur; *X*, pneumogastrique; *C. G. I.*, Cellule ganglionnaire intracardiaque (relais du X); *N. Cy*, Nerf de Cyon; *M*, Moelle; *C. c. l.*, Cellule de la corne latérale; *F. Pr. G. Σ.*, Fibre préganglionnaire du sympathique; *G. Σ.*, Ganglion sympathique; *Po. G.*, Fibre post-ganglionnaire du sympathique.

lui les variations incontrôlées de son travail pourraient lui être préjudiciables. La régulation se fait par l'intermédiaire de fibres afférentes et efférentes réunissant le cœur au système nerveux central (*Fig.* 57).

a) *Les fibres centrifuges.*

Le cœur des vertébrés est innervé par des fibres provenant de deux sources : du bulbe par l'intermédiaire des vagues et de la partie supérieure de la moelle dorsale par l'intermédiaire du système sympathique.

Le pneumogastrique. — C'est en 1845 que les frères Weber ont montré l'inhibition cardiaque provoquée par l'excitation du pneumogastrique, mettant pour la première fois en évidence un phénomène d'inhibition, conséquence d'une excitation nerveuse.

Le pneumogastrique, ou nerf vague, est la X paire crânienne. Ses cellules d'origine sont situées dans le noyau dorsal du bulbe. Les fibres du pneumogastrique droit destinées au cœur se terminent surtout dans le nœud sino-auriculaire, moins abondamment dans le nœud auriculo-ventriculaire. C'est l'inverse pour le pneumogastrique gauche. Il en résulte que si le X droit influence le rythme total, le X gauche provoque un blocage auriculo-ventriculaire. Ces fibres à leur terminaison font synapses avec des cellules ganglionnaires dont les fibres post-ganglionnaires (courtes comme toujours dans le système parasympathique) se terminent dans les oreillettes et à la base des ventricules. L'action du vague sur les ventricules est discutée. Cette action est en tout cas négligeable, semble-t-il, comparée à l'action sur les oreillettes. Mais ces nerfs influencent profondément la conduction des processus d'excitation des oreillettes aux ventricules et par là, évidemment, toute la contraction ventriculaire. L'excitation du vague provoque en effet un allongement de

l'intervalle P. R. de l'E. C. G. et dans certains cas les ventricules peuvent battre plus lentement que les oreillettes, l'action vagale ayant été particulièrement intense sur le nœud auriculo-ventriculaire.

L'action vagale sur le cœur. — Après section des deux vagues interdisant toute diffusion centripète, si l'excitation du bout périphérique est d'intensité modérée, elle provoque une bradycardie. Plus intense, un arrêt complet du cœur. Alors la pression artérielle s'effondre, le pouls disparaît. A l'arrêt de l'excitation la reprise de l'activité cardiaque s'accompagne de tachycardie et souvent d'hypertension secondaire.

Une forte excitation ayant arrêté le cœur, si l'on continue cette excitation, le cœur, malgré elle, recommence à battre. Tout se passe comme s'il échappait à l'influence du nerf, d'où le nom donné au phénomène, d' « échappement ».

L'acétylcholine est l'intermédiaire chimique du vague. Loewi a montré sa présence dans le liquide de perfusion du cœur après excitation du pneumogastrique. L'injection d'acétylcholine produit sur le cœur un effet identique à celui dû à l'excitation du vague. L'atropine, parasympatholytique, bloque l'action de l'acétylcholine injectée et supprime l'effet de l'excitation vagale. Nous renvoyons à un paragraphe précédent (voir p. 219) pour l'étude de l'action cellulaire de l'acétylcholine sur la fibre myocardique. Les propriétés myocardiques fondamentales sont déprimées : automatisme, conductibilité, contractilité, tonus. La question est plus discutée pour l'excitabilité, car la tendance à la fibrillation constatée n'est pas suffisante pour en décider.

Le sympathique. — Nerfs accélérateurs du cœur, ils émergent de la moelle avec les racines antérieures des huit premiers nerfs dorsaux, puis passent dans les rameaux communicants blancs et font relais dans le ganglion étoilé et les autres ganglions sympathiques. De ceux-ci partent les fibres postganglionnaires amyéliniques qui se rendent au cœur en passant principalement par l'anse de Vieussens.

On excite le plus facilement les fibres cardioaccélératrices au niveau du ganglion étoilé. L'effet est moins spectaculaire que pour l'excitation du vague. L'accélération cardiaque est surtout due à un accourcissement de la diastole, mais la systole est aussi écourtée. Cette action du sympathique est connue sous le nom de « chronotrope positive ». Les autres propriétés sont également exaltées : conductibilité, contractilité, excitabilité. On observe en conséquence une élévation de la pression artérielle. L'excitation sympathique favorise la fibrillation. Nous avons vu, au paragraphe concernant la fibrillation, les rapports entre celle-ci et les variantes d'excitabilité myocardique au cours du cycle.

Le sympathique, au contraire du vague, a une action directe sur les ventricules.

L'intermédiaire chimique du sympathique est la « sympathine », substance proche de l'adrénaline, sans doute la noradrénaline. Mais dans le cas du cœur ce serait l'adrénaline elle-même, car la noradrénaline a peu d'action sur lui. Son injection produit les mêmes effets que l'excitation du sympathique.

Il est bon pour les étudier sans, action secondaire, de sectionner les pneumogastriques. Avec les nerfs vagues intacts, l'adrénaline produit une bradycardie due à la réponse réflexe à l'hypertension provoquée. L'ergotamine est un sympatholytique supprimant l'effet de l'adrénaline.

b) ***Les centres cardio-régulateurs.***

C'est au niveau du bulbe que siège le *centre cardio-inhibiteur*, dans le noyau dorsal du vague. Sa stimulation directe reproduit les effets de l'excitation du bout périphérique du vague. Sa destruction supprime le tonus modérateur des pneumogastriques. C'est dans la même région que l'on trouve aussi le centre vaso-moteur et les deux sont le plus souvent affectés simultanément de façon inverse mais synergique, l'excitation du centre cardio-inhibiteur accompagnant une réduction de l'activité du centre vaso-moteur. Le centre cardio-inhibiteur peut être mis en jeu par des fibres provenant des régions supérieures du cerveau, ce qui explique les réactions cardio-inhibitrices consécutives aux émotions. Il peut être aussi directement influencé par la composition chimique du sang circulant dans ses capillaires.

Les neurones d'origine du sympathique, *accélérateur cardiaque*, sont situés dans le cordon intermédio-latéral de la moelle. Nous pouvons réellement parler de *centre cardio-accélérateur* dans cette région. Cependant, l'activité de ces neurones est subordonnée essentiellement aux influx venus des aires viscérales et des régions centrales situées au-dessus, en particulier l'hypothalamus.

Une certaine synergie existe entre les centres cardio-inhibiteur et excitateur. Quand l'un est excité, l'autre est déprimé.

c) ***Les nerfs centripètes.***

Chez les mammifères, les nerfs centripètes sont situés à la surface des ventricules. L'excitation de leur bout périphérique est sans action sur le cœur, celle de leur bout central provoque au contraire :

Un ralentissement du cœur. Une accélération du cœur.

Une élévation de la pression artérielle par vaso-constriction splanchique.

Une chute de la pression artérielle par dilatation des artérioles périphériques.

Des mouvements réflexes.

Les *zones réflexogènes* sont situées :

— dans les parois internes de l'aorte à sa portion initiale;

— dans des formations vasculaires spéciales : les sinus carotidiens placés au niveau des bifurcations carotidiennes.

Quatre nerfs en partent (deux pour chaque côté) : les nerfs de Cyon et de Hering.

Les nerfs de Cyon ou cardio-aortiques naissent des couches internes de l'aorte. Chez l'homme et le chien ces fibres sont incluses dans le tronc du pneumogastrique. L'excitation de son bout central provoque hypotension et bradycardie, ce qui lui a valu le nom de nerf « dépresseur ».

Les nerfs de Hering naissent des parois internes des sinus carotidiens et s'unissent aussitôt au nerf glosso-pharyngien. L'excitation de leur bout central provoque bradycardie et hypotension.

On appelle aussi nerfs « baro-sensibles » les nerfs de Cyon et de Hering car ils sont excités par les variations de la pression dans les vaisseaux où ils prennent origine. L'enregistrement des courants d'action montre leur apparition à une fréquence très élevée quand la pression artérielle s'élève et ils cessent si la pression tombe.

Ces nerfs conduisent l'excitation au centre cardio-inhibiteur qui par voie vagale provoque une hypotension et une bradycardie, mais ils agissent aussi sur le centre vaso-moteur et provoquent ainsi une vaso-dilatation artérielle.

La section des quatre nerfs provoque chez certains animaux une tachycardie avec hypertension permanente.

Les corpuscules carotidiens et aortiques. — Situés entre les branches de la carotide primitive et au voisinage de la crosse aortique, ces corpuscules sont constitués par la réunion de capillaires sinusoïdes et de cellules d'un type particulier, entremêlés avec une trame de fibres nerveuses dont les terminaisons ne sont pas baro- mais chemo-sensibles. Leur excitation par les modifications de la composition chimique du sang provoque des réponses cardio-vasculaires et respiratoires.

La régulation cardio-vasculaire d'ordre chemo-sensible est beaucoup moins importante que celle d'ordre baro-sensible. La chemo-sensibilité domine tout particulièrement la régulation ventilatoire. Nous verrons cependant, en étudiant la régulation de la pression artérielle, qu'elle présente un intérêt considérable car c'est elle qui permet la commande du système cardio-vasculaire de l'extérieur même du système, lui assurant sa place de mobilisateur de la masse sanguine et lui permettant ainsi de fonctionner, non comme un régulateur, mais comme un servo-mécanisme.

C'est ainsi que l'augmentation du taux sanguin de CO_2 (hypercapnie) et la diminution du taux d'O_2 (hypoxie), de même que l'abaissement du pH sanguin, excitent les chemo-récepteurs et, suivant l'intensité du stimulus, accélèrent (faible intensité) ou ralentissent le cœur (forte intensité).

Le tableau suivant résume le sens des réflexes cardio-moteurs.

Modification		*Effet cardiaque*	*Mécanisme*
Pression sanguine	+	ralentissement	tonus vagal ++ tonus sympathique —
	—	accélération	tonus vagal —— tonus sympathique +
CO_2 +		accélération	tonus vagal — tonus sympathique +
CO_2 —		nul	
CO_2 ——		ralentissement	tonus vagal + tonus sympathique —

D'après R. FABRE et G. ROUGIER.

Zones réflexogènes sympathiques. — Bainbridge a montré que l'oreillette droite et l'embouchure de la veine cave sont sensibles aux variations de la pression sanguine intracavitaire. Son augmentation provoque une accélération du rythme et inversement. Les fibres qui partent de cette région sont conduites par le pneumogastrique.

Zones réflexogènes accessoires. — Heymans a montré l'existence d'une zone vaso-sensible accessoire dans le domaine de l'artère mésentérique, Schwieg dans celui de l'artère pulmonaire.

Enfin, des zones réflexogènes accidentelles peuvent être excitées et provoquer des modifications de la dynamique cardiaque. L'excitation des nerfs sensitifs (bout central du sciatique) peut provoquer, faible, une accélération, forte, un ralentissement cardiaque. L'excitation des voies respiratoires par excitation du vague (anesthésie) peut provoquer l'arrêt cardiaque. L'excitation des viscères abdominaux également. Le réflexe oculo-cardiaque enfin, est utilisé pour explorer la sensibilité du vague, la compression des globes provoquant généralement un ralentissement du cœur. Exagéré chez les vagotoniques il peut être inversé chez les sympathicotoniques.

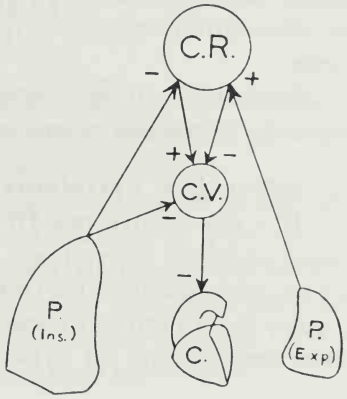


FIG. 58. — *Effets de la ventilation sur le rythme cardiaque* (d'après ANREP-PASCUAL et RÖSSLER).

C. R., centre respiratoire; *C. V.*, centre du vague; *P.* (*Ins.*), poumons en inspiration; *P.* (*exp.*), poumons en expiration.

d) ***Relations intercentrales.***

Nous avons déjà noté les relations existant entre les centres vaso-moteurs et cardio-inhibiteurs. Mais une interaction d'un intérêt particulier est celle entre ce dernier et le centre du pneumogastrique. L'arythmie respiratoire (si marquée chez le chien) relève de cette association fonctionnelle. Les influx issus du centre respiratoire pendant l'inspiration inhibent le centre du vague et accélèrent le rythme cardiaque. Cette arythmie est supprimée par l'injection d'atropine. Mais, d'après Anrep et coll. ces relations sont plus complexes (*Fig.* 58).

Pendant la déglutition, l'excitation du centre de cette dernière, provoque l'inhibition du centre respiratoire et du centre modérateur cardiaque.

VI. — MISE EN JEU DE L'INNERVATION EXTRACARDIAQUE

Directe. — L'excitation directe des centres par la pression artérielle à l'état physiologique est peu importante. Seules les variations de la composition physico-chimique du sang, une forte hypercapnie et l'hypoxie, ralen-

tissent le rythme cardiaque, en agissant directement sur le centre cardio-inhibiteur.

Réflexe. — L'origine est au niveau des zones baro- et chemo-sensibles. Les influx qui y naissent sont propagés par les nerfs de Cyon et Hering. Ils se réfléchissent au niveau des centres et par les voies du pneumogastrique et du sympathique provoquent la correction cardiaque.

Il existe donc deux mécanismes antagonistes, l'un provoquant un ralentissement du cœur si l'aorte est distendue, l'autre une accélération si le cœur droit est surchargé.

Les réflexes inhibiteurs ont été remarquablement mis en évidence par Heymans en perfusant les sinus carotidiens en circulation croisée.

Les réflexes accélérateurs mis en évidence par Bainbridge par distension de l'oreillette droite peuvent être également provoqués par la réduction du tonus vagal résultant de la dépression des influx partant des zones aortiques et sino-carotidiennes, ce qui apparaît quand survient une chute tensionnelle.

Répétons enfin que cette régulation réflexe est surtout sensible aux variations de la pression artérielle, peu aux variations chimiques du sang.

Effets des variations de la pression artérielle intracrânienne. — Il a été montré par Hering que l'augmentation de la pression artérielle intracrânienne provoquait une chute de la pression artérielle systémique et un ralentissement du cœur en agissant sur les sinus carotidiens. Leur énervation fait en effet disparaître les réactions cardio-vasculaires après compression carotidienne ou hypertension artérielle céphalique.

C. — LA PHYSIOLOGIE ARTÉRIELLE

Le système artériel est constitué par l'ensemble des vaisseaux qui du cœur conduisent le sang aux différents organes et tissus.

ANATOMIE

Les artères comportent généralement trois tuniques. L'une, interne, est un revêtement endothélial continu. La seconde, intermédiaire, est composée de fibres musculaires lisses disposées surtout circulairement. La troisième, externe, est l'adventice, essentiellement fibreuse, avec un certain nombre de fibres élastiques longitudinales.

Près du cœur, les gros vaisseaux comme l'aorte et ses grosses branches présentent une prépondérance de la tunique élastique par rapport à la tunique musculaire. A mesure que l'on s'éloigne du cœur c'est l'inverse, la

tunique musculaire prenant de plus en plus d'importance. Les plus petites artères, les artérioles, sont uniquement musculaires avec une couche de cellules endothéliales.

Cette constitution anatomique répond à leur rôle physiologique. Près du cœur l'élasticité est la première qualité requise car les vaisseaux doivent, à chaque systole cardiaque, emmagasiner dans leur cavité l'ondée sanguine. Dans les organes au contraire, la contractilité est nécessaire au changement de calibre des vaisseaux. De cette façon, les organes verront leur approvisionnement sanguin s'adapter à leurs besoins fonctionnels, et des ajustements entre différentes régions de l'organisme répartiront la masse sanguine au mieux des activités et des exigences momentanées des organes au travail.

L'ÉLASTICITÉ ARTÉRIELLE

Elle permet à la circulation sanguine d'être continue malgré l'apport intermittent de l'onde cardiaque. Elle augmente le débit circulatoire pour un même travail cardiaque. Ainsi elle économise l'effort de ce dernier.

L'expérience classique de Marey rejoignant à une même source de liquide, un tube en verre et un tube en caoutchouc, grâce à un tube en Y en caoutchouc également et que l'on comprime rythmiquement, en apporte une preuve élégante. Aux autres extrémités en effet, l'écoulement du tube de caoutchouc est continu, celui du tube en verre intermittent, et le récipient recevant l'écoulement du tube en caoutchouc est plus rapidement rempli que l'autre.

LA CONTRACTILITÉ ARTÉRIELLE

Comme nous l'avons signalé, c'est la propriété majeure du système artériel car, en supposant un débit cardiaque constant, l'irrigation des organes est strictement proportionnelle au calibre de ses vaisseaux.

En fait, l'adaptation aux exigences fonctionnelles est extrêmement souple. L'augmentation de calibre des vaisseaux d'un organe, assurant son irrigation plus abondante, augmenterait la capacité du système circulatoire, et abaisserait la pression de perfusion de cet organe, si le calibre des vaisseaux au niveau d'autres organes au repos ne diminuait pas, si le cœur n'augmentait pas momentanément son débit et si enfin, ajustement plus lent, moins immédiatement efficace, le volume de la masse sanguine elle-même, dans certains cas, n'était pas accru. L'importance prise par chacun de ces mécanismes dans l'ajustement circulatoire est variable, mais on conçoit que les variations de calibre des vaisseaux y jouent un rôle essentiel.

Or, ces variations de calibre dépendent des variations de tonus des muscles lisses des parois artérielles et artériolaires.

PHYSIOLOGIE DE LA FIBRE MUSCULAIRE LISSE DES VAISSEAUX

Puisque nous avons signalé que la régulation de la circulation des organes et tissus était la conséquence d'ajustements opposant la circulation locale accrue des organes au travail, à celle réduite d'autres organes au repos, il est facile de prévoir que ce qui va dominer la vaso-dilatation sera l'activité métabolique même de l'organe au travail, tandis que la vaso-constriction fera plus souvent appel à une régulation d'organisme, c'est-à-dire à une régulation réflexe.

Dans l'un et l'autre cas d'ailleurs, l'effecteur restera la fibre lisse des vaisseaux dont il est donc utile de résumer le mécanisme fonctionnel.

Le tonus de la fibre lisse vasculaire et ses variations.

L'essentiel en a été dit au chapitre de physiologie cellulaire. En effet, les études les plus récentes montrent que son comportement ne diffère pas sensiblement de celui des fibres lisses en général et que son tonus est lié à l'association de l'actine et de la myosine (voir p. 144) sous la dépendance du potentiel de membrane et des échanges ioniques. Mais nous nous sommes suffisamment étendus sur la façon dont ces facteurs étaient eux-mêmes étroitement liés aux processus métaboliques pour ne pas y revenir (voir p. 146).

Rappelons que le potentiel de membrane cellulaire est fonction des rapports de concentration ionique de chaque côté de la membrane : $\frac{[Ki]}{[Ke]}\frac{[Nae]}{[Nai]}\frac{[Hi]}{[He]}\frac{[CO_3Hi]}{[CO_3He]}$ en particulier. L'application de ces données à la fibre musculaire lisse des vaisseaux est récente (H. Laborit et P. Huguenard 1956 — Friedman et coll. 1957), et ce domaine est encore peu exploré. Mais Mais il est difficile, voire impossible sans faire appel à elles, d'interpréter de façon cohérente l'action diphasique, vaso-constrictrice, puis vaso-dilatatrice locale du K, ou celle également diphasique mais inversée du sodium par exemple. De même l'action vaso-dilatatrice locale du CO_2, aboutissant du métabolisme oxydatif, ou celle de l'abaissement du pH, faits connus de longue date et qu'on peut dire indispensables à l'équilibre circulatoire d'un organe au travail, s'éclairent à la lumière de constatations récentes (H. Laborit et coll. 1959). L'hypertension générale déclenchée par ces métabolites s'oppose paradoxalement à leur action vaso-dilatatrice locale, alors que la finalité générale s'en trouve évidemment satisfaite.

Ces travaux ont montré le rôle probable de la carboanhydrase dans l'action vaso-dilatatrice locale du CO_2. La carboanhydrase est une diastase absente du milieu extracellulaire, alors qu'elle est largement répandue dans les cellules. Or, cette diastase permet l'activation de la réaction réversible :

$$CO^2 + H^2O \rightleftarrows CO_3H_2.$$

Ainsi, on comprend mieux que tout accroissement de l'intensité métabolique, aussi bien que tout accroissement de la concentration en CO_2 du milieu extracellulaire aboutissant essentiellement à une augmentation de $[CO_3H_i]$, ce soit une diminution du tonus musculaire lisse, liée à une élévation du potentiel de membrane qui soit constatée dans les deux cas. La

preuve paraît en être apportée par la suppression de l'action vaso-dilatatrice locale du CO_2 après action de l'inhibiteur de la carboanhydrase qu'est l'acétazolamide (Laborit et coll. 1959).

Certaines hormones tissulaires telles que l'histamine, vaso-dilatatrice, agissent peut-être par des mécanismes similaires. Les mêmes notions peuvent être invoquées à l'origine de l'action vaso-dilatatrice des acides organiques, qui constituent par eux-mêmes, souvent, des substrats métaboliques et sont moins facilement tamponnés dans le milieu intra- qu'extracellulaire.

En ce qui concerne l'adrénaline, la noradrénaline et l'acétylcholine, la chose est dès maintenant certaine. Sans que la liaison entre les modifications des processus métaboliques réalisées par ces neuro-hormones et l'électrogénèse cellulaire soit encore nettement précisée, il n'en demeure pas moins que les mouvements ioniques du Na^+ et du K^+ qu'elles provoquent s'accordent parfaitement avec les variations du tonus musculaire lisse des vaisseaux que l'on peut constater après leur injection. Certes, cela ne permet pas encore de comprendre leur action discordante, non seulement sur des types différents de fibres musculaires lisses (fibres intestinales par exemple) mais encore sur les fibres lisses de certains vaisseaux (artères coronaires). Cependant, le fait que nos connaissances soient encore incomplètes, ne nous permet pas d'ignorer plus longtemps les faits cohérents et indiscutables.

1° *Contrôle nerveux du calibre vasculaire.*

Un tronçon d'artère séparé de l'organisme, donc énervé, placé dans du Ringer, conserve un certain tonus et présente même parfois des contractions rythmées spontanées. Ceci a permis d'invoquer l'action d'un système nerveux intrinsèque, dit intramural, qu'on prétend être de nature syncitiale. La question est encore discutée et d'ailleurs l'existence d'un tel appareil nerveux ne fait que reculer le problème sans le résoudre, et d'autre part ce que nous avons dit de la physiologie cellulaire et de l'autorégulation métabolique permet d'interpréter simplement les faits précédents.

Plus utile est la distinction entre contrôle biochimique direct de la vascularisation d'un organe par l'intensité même du fonctionnement de cet organe (libération de CO_2 et de métabolites acides) et la régulation nerveuse réflexe qui permet, du fait surtout de sa prédominance vaso-constrictrice, les ajustements circulatoires indispensables au maintien d'une pression de perfusion efficace au niveau du territoire dilaté. Cette régulation réflexe fait appel à l'innervation « extrinsèque » qui comprend un système vaso-constricteur et dilatateur.

1° Les nerfs vaso-moteurs.

Ils ont été découverts par Claude Bernard en 1852 par la mise en évidence de la dilatation des artères dans le domaine du sympathique cervical après section de ce dernier, alors que l'excitation du bout périphérique de ce nerf provoque une vaso-constriction dans le même domaine vasculaire.

C'est aussi Claude Bernard en 1858 qui par l'excitation de la corde du tympan et la vaso-dilatation de la glande sous-maxillaire consécutive, mit en évidence l'existence des nerfs vaso-dilatateurs.

Le sympathique cervical et le splanchnique sont vaso-constricteurs. La corde du tympan et le nerf érecteur sont vaso-dilatateurs, mais la majorité

des nerfs vaso-moteurs est mixte, comportant des filets vaso-constricteurs et vaso-dilatateurs.

On peut, pour étudier la vaso-motricité, faire appel aux critères suivants :

— L'augmentation du calibre vasculaire d'un organe augmente le volume de cet organe qu'enregistre la pléthysmographie. Celle-ci consiste à enfermer l'organe dans un récipient à double paroi, externes rigides, internes élastiques, séparées par un espace dont les variations de volume commandées par celles de l'organe sont transmises à un tambour de Marey enregistreur.

— L'augmentation de la température de l'organe avec la vaso-dilatation.

— Les variations du débit sanguin de l'organe.

Les vaso-constricteurs. — La nicotinisation des ganglions (Langley 1890), réalisant l'interruption de la propagation synaptique de l'influx nerveux, à permis d'en préciser l'origine et le trajet. Ils appartiennent à ce qu'il est convenu d'appeler l'orthosympathique. Ils innervent toutes les artères. L'adrénaline, sécrétée par la médullo-surrénale, possède une action vasomotrice identique à celle des nerfs vaso-constricteurs. Enfin, il n'est plus permis de douter actuellement de ce que l'excitation des nerfs vaso-constricteurs agit sur les vaisseaux en libérant de l'adrénaline ou plus exactement une substance très proche, la sympathine, qui ne serait autre que la noradrénaline.

Les centres vaso-constricteurs. — Il existe un centre principal bulbaire, pair et symétrique, dans le plancher du quatrième ventricule de chaque côté de la tige du calamus dont l'excitation directe provoque une hypertension. Celle-ci résulte d'une vaso-constriction obtenue par commande nerveuse et par déclenchement d'une décharge d'adrénaline par les surrénales. Il n'est pas certain qu'il existe un centre adrénalino-sécréteur distinct de celui-ci.

— Des centres médullaires bilatéraux entre D_1 et L_3 dans la colonne intermédio-latérale de la substance grise médullaire.

— Des centres ganglionnaires périphériques.

La destruction de la moelle n'annule pas la pression artérielle, même si on lui ajoute l'extirpation de la chaîne sympathique. Le tonus résiduel est inhérent au métabolisme de la fibre, à moins que l'on tienne absolument à le mettre sous la dépendance du système nerveux intrinsèque.

— Des centres supérieurs. Il est en effet difficile de nier l'action vasomotrice de l'hypothalamus et du cortex cérébral.

Le trajet périphérique. — Nous verrons, en étudiant la systématisation du système nerveux végétatif, que l'on doit considérer deux neurones, pré- et post-ganglionnaires (voir p. 447). Le neurone préganglionnaire situé au niveau des centres que nous venons d'énumérer quitte la moelle par les racines antérieures, passe par le rameau communiquant blanc et fait relais dans un ganglion sympathique soit de la chaîne, soit plus périphérique. A partir de là, les vaso-constricteurs des membres par les rameaux communicants gris rejoignent les nerfs mixtes qu'ils suivent jusqu'à leur distribution vasculaire. Ceux de la tête et du cou partent du ganglion cervical supérieur et accompagnent les nerfs crâniens. Ceux des viscères enfin, font relais dans les ganglions semilunaires et mésentériques et suivent ensuite les splanchniques. L'aire vascu-

laire innervée par ces derniers est si étendue que leur section bilatérale provoque une chute stable de la pression artérielle. Si toutes les artères reçoivent une innervation vaso-constrictrice, les effets vaso-moteurs sur les vaisseaux cérébraux sont faibles et les variations de calibre de ces vaisseaux sont surtout la conséquence des modifications circulatoires générales. Certains prétendent que le sympathique est vaso-dilatateur coronaire.

Les vaso-dilatateurs. — On admet actuellement que tous les vaisseaux reçoivent une double innervation constrictrice et dilatatrice et que leur calibre résulte de ces deux actions combinées. Si l'adrénaline (ou la sympathine) est le médiateur chimique de la vaso-constriction, c'est l'acétylcholine celui de la vaso-dilatation. Mais à l'inverse de ce que l'on observe pour les constricteurs dont la section provoque une vaso-dilatation, la section des nerfs vaso-dilatateurs ne provoque pas de vaso-constriction. D'ailleurs, si chaque organe reçoit une innervation fonctionnelle commandant son activité métabolique, la vaso-dilatation nécessaire à assurer un meilleur approvisionnement sanguin résultera déjà, nous l'avons vu, de la simple action sur les vaisseaux de cet organe des produits de son métabolisme. Il s'ensuit que l'innervation vaso-dilatatrice paraît moins indispensable que la vaso-constrictrice. Bien mieux, les centres nerveux dont la susceptibilité à l'anoxie devrait en principe bénéficier préférentiellement d'une telle innervation, paraissent surtout réagir à l'action directe des principaux facteurs du chimisme sanguin et subir le contrecoup des variations tensionnelles systémiques.

Ainsi, bien que l'action vaso-dilatatrice de certains nerfs tels que la corde du tympan et le nerf érecteur soit évidente, on doit admettre que le tonus vaso-moteur est essentiellement sous la dépendance des vaso-constricteurs.

Les centres vaso-dilatateurs. — L'existence de ces centres est encore discutée. Cependant, certains résultats expérimentaux tendent à faire admettre la présence d'un centre vaso-dilatateur bulbaire voisin du vaso-constricteur. Il est plus probable qu'il en existe plusieurs, étagés dans la moelle mais un seul est certain, le centre érecteur situé dans la moelle lombo-sacrée. Les neurones d'origine siégeraient dans la corne antéro-latérale de la moelle.

Là encore la corticalité et l'hypothalamus paraissent participer au contrôle.

Le trajet périphérique. — On en distingue trois sortes :

— les *vaso-dilatateurs parasympathiques* font partie des portions crânienne et sacrée du parasympathique. Leur excitation provoque une franche vaso-dilatation. Parmi eux la corde du tympan (Claude Bernard) pour la sous-maxillaire, le petit nerf pétreux destiné à la parotide, le nerf lingual, les nerfs érecteurs pour le parasympathique sacré.

— Les *vaso-dilatateurs orthosympathiques* sont moins évidents. L'excitation expérimentale aboutit à une vaso-constriction. Il faut paralyser l'action vaso-constrictrice avec des sympatholytiques pour faire apparaître l'effet vaso-dilatateur de l'excitation. Encore peut-on invoquer l'action directe de la drogue sur la cellule effectrice, susceptible d'en changer la réactivité à

l'égard de la même excitation physiologique. L'action pharmacologique ne peut plus être dissociée, à l'heure actuelle, d'un mécanisme d'action métabolique, ionique et membranaire. L'ignorance de ce fait a conduit aux paradoxes les plus obscurs, mais nous sommes encore loin d'une claire interprétation des phénomènes observés.

Si l'on admet l'existence de vaso-dilatateurs suivant le trajet de l'orthosympathique, celle-ci est le plus nettement apparente au niveau des coronaires où le sympathique paraît être uniquement vaso-dilatateur. Il existerait aussi des fibres vaso-dilatatrices des artères de la musculature striée. Nous avons vu ce qu'il faut penser de l'action vaso-dilatatrice de l'excitation des splanchniques après injection d'ergotamine.

— Restent encore les *vaso-dilatateurs antidromiques*. Ces nerfs se trouveraient dans les racines postérieures (sensitives) des nerfs spinaux. Ils conduiraient donc les influx en sens contraire à celui des contingents principaux des racines postérieures. D'où leur qualificatif d'antidromique.

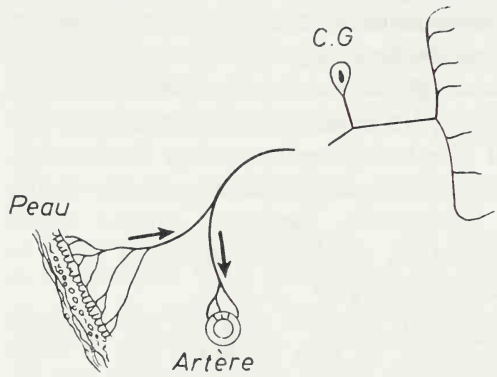


Fig. 59. — *Vaso-dilatation antidromique.*

C. G., Cellule ganglionnaire de la racine postérieure. Les flèches indiquent la façon dont se propage le pseudo-réflexe, même après section de la fibre (d'après B. A. Houssay).

L'excitation des racines postérieures, c'est certain, produit une vaso-dilatation artérielle dans les territoires cutanés et viscéraux correspondants. On admet généralement que ces filets vaso-moteurs sont des fibres sensitives dont la cellule est la cellule unipolaire des ganglions sensitifs des racines postérieures des nerfs rachidiens. La distribution de ces nerfs à la peau et aux vaisseaux par bifurcation, la vaso-dilatation cutanée provoquée par irritation de la peau et interdite par la cocaïnisation (ce qui implique donc la nécessité de l'intégrité nerveuse), mais conservée après section des fibres avant ou après la cellule ganglionnaire laissant persister la bifurcation, ont fait admettre l'existence de réflexes courts dits d'axone. L'excitation cutanée des nerfs sensitifs remonterait par voie centripète jusqu'à la bifurcation du filet nerveux et se projetterait alors directement, suivant un trajet centrifuge, sur les vaisseaux artériels dont elle relâcherait la musculature. Entre la bifurcation et le vaisseau le trajet est antidromique (*Fig.* 59).

Certains auteurs pensent que la vaso-dilatation consécutive à l'excitation des racines postérieures met en jeu des filets moteurs banaux dont les cellules siégeraient dans les cornes antérieures de la moelle, mais qui en sortiraient par les racines postérieures au lieu d'emprunter les racines antérieures.

Dissociation des effets constricteurs et dilatateurs des nerfs mixtes. — Nous avons dit l'interprétation, à notre sens discutable, de l'action de l'ergotamine.

L'excitation du bout périphérique d'un nerf mixte sectionné, faite immédiatement après la section, provoque une vaso-constriction, faite 4 jours après une vaso-dilatation. On en a déduit que les vaso-constricteurs dégénéraient les premiers, mais peut-on ignorer l'unité vaso-motrice, le complexe nerf-muscle et considérer que la fibre musculaire lisse est restée dans le même équilibre fonctionnel 4 jours après la section de son nerf? Il en est de même de la conduction au froid, de l'action des excitations répétées, etc... dont l'interprétation classique semble ignorer la cellule effectrice et tirer argument, pour l'existence de deux types d'innervation antagoniste, de faits expérimentaux dans lesquels le comportement de celle-ci nous paraît essentiel à considérer.

2° Mécanisme de l'action vaso-motrice : les intermédiaires chimiques.

Les effets des actions nerveuses sont dus à la libération de substances chimiques qui, agissant sur les effecteurs musculaires lisses, les excitent et provoquent leur réponse fonctionnelle. Les fibres vaso-motrices peuvent se diviser en « cholinergiques » et « adrénergiques » suivant qu'elles libèrent à leur terminaison de l'acétylcholine ou de l'adrénaline (ou plus exactement de la sympathine qui serait la noradrénaline).

Les vaso-constricteurs sont adrénergiques. Cependant, la vaso-constriction des coronaires est assurée par des fibres naissant du vague et qui sont cholinergiques.

Les vaso-dilatateurs sont cholinergiques à l'exception des vaso-dilatateurs coronariens qui sont adrénergiques. Mais certains vaso-dilatateurs cholinergiques suivent le trajet des fibres ortho-sympathiques, telles les fibres destinées à la musculature squelettique.

L'ergotamine paralyse les effets des fibres adrénergiques. L'atropine celle des fibres cholinergiques (post-ganglionnaires). Cependant, l'action de l'atropine sur les nerfs vaso-dilatateurs est très faible (ce qui n'apporte pas d'argument supplémentaire en faveur de leur importance fonctionnelle), alors qu'elle agit puissamment sur l'action du vague et sur celle de la corde du tympan.

Il y a quelques années, il pouvait suffire de dire que la fibre musculaire lisse des vaisseaux augmentait son tonus sous l'effet de l'adrénaline et de la noradrénaline et le diminuait sous celui de l'acétylcholine. Actuellement nous devons nous poser la question de savoir comment ces médiateurs chimiques agissent sur les différents facteurs commandant le tonus, à savoir la polarisation de membrane, les échanges ioniques transmembranaires, le métabolisme. Pour ce dernier, la complexité des mécanismes réunis sous ce terme nous interdit de préciser encore avec certitude à quel niveau des chaînes oxydoréductrices agissent l'adrénaline et la noradrénaline.

D'ailleurs, pour n'envisager que ces deux dernières neuro-hormones, de nombreuses différences fonctionnelles existent : l'adrénaline provoque une vaso-dilatation des muscles squelettiques et une vaso-constriction de la peau, des muqueuses et de l'aire splanchique. Elle stimule

l'action cardiaque. La noradrénaline, elle, moins efficace sur le cœur, présente une action vaso-constrictrice sur tout le système vasculaire. Si bien qu'on a pu dire que l'adrénaline était la neuro-hormone de la réponse organique à l'agression, car elle prive d'irrigation certaines zones vasculaires qui ne sont pas immédiatement indispensables à la fuite ou à la lutte, et que la noradrénaline était la véritable hormone vasculaire physiologique.

Il paraît certain cependant qu'au niveau des régions vasculaires où leur effet vaso-constricteur se fait sentir, la fibre musculaire lisse vasculaire, sous leur action, perd du K, s'enrichit en Na, c'est-à-dire se dépolarise et augmente son tonus. Cependant, il n'est pas interdit de penser que l'augmentation des processus métaboliques qui en résulte (d'où l'accroissement de la consommation d'O_2 enregistré, surtout pour l'adrénaline) peut aboutir à une surpolarisation, mais aussi à un épuisement si l'action est trop intense et trop prolongée. L'action diphasique bien connue de ces neuro-hormones confirme encore que tout phénomène physiologique doit être envisagé dans le temps, à la lumière des régulations qu'il déclenche. Nous sommes encore loin de connaître le mécanisme des actions neuro-hormonales, tant à l'étage cellulaire, tissulaire, qu'organique.

Un autre phénomène qui est encore loin d'être élucidé est la différence d'action, suivant l'effecteur considéré, d'une même neuro-hormone. Il est possible que suivant la structure cellulaire (c'est-à-dire suivant sa structure physico-chimique), suivant en particulier les potentiels d'oxydoréduction qui caractérisent chaque structure cellulaire, un corps essentiellement oxydo-réducteur comme l'adrénaline agisse, soit comme oxydant, soit comme réducteur. On imagine que l'efficacité fonctionnelle puisse en être inversée.

Ainsi, l'idée qu'il nous paraît essentiel de développer, est que les actions biochimiques directes, aussi bien que les actions par voie réflexe sur le calibre des vaisseaux, ne font en définitive que faire varier le tonus des fibres lisses vasculaires, en influençant les transports ioniques transmembranaires, les potentiels de membrane et les processus métaboliques de ces fibres. Quelle que soit la variété des mécanismes et leur complexité, c'est toujours sur l'autorégulation de la fibre qu'ils agiront.

Nous devons enfin signaler que la vaso-dilatation antidromique serait l'œuvre, pour beaucoup d'auteurs (Lewis et Marvin) (1927) de l'histamine.

2° *Les actions physico-chimiques directes.*

Les irritations mécaniques des artères et artérioles provoquent des réactions variables qui généralement sont d'abord vaso-constrictrices puis vaso-dilatatrices.

Les variations de température provoquent généralement une vaso-constriction en deçà et au-delà d'une température optimum. Cependant les températures extrêmes, un froid intense par exemple, peut provoquer une vaso-dilatation.

Les métabolites tissulaires dominent, nous l'avons dit, non seulement la mise en perfusion des capillaires par ouverture des sphincters précapillaires, mais également la dilatation des artères, artérioles et métartérioles.

Les ions OH^- sont vaso-constricteurs, alors que les ions H^+, le CO_2, l'histamine, tous produits du métabolisme, sont vaso-dilatateurs. Il en est de même de l'anoxie facteur d'acidose locale, de certains acides aminés, et des acides organiques produits en anaérobiose (lactates, pyruvates).

3° *Action directe de substances chimiques libérées par voie réflexe.*

Un troisième système de commande du calibre artériel est l'action directe sur la musculature lisse des vaisseaux des catécholamines ou de certaines hormones spécifiques qui lui parviennent par voie humorale mais dont la libération dans le torrent circulatoire s'est faite par voie réflexe.

Il en est ainsi de *l'adrénaline* ou plus exactement du mélange d'adrénaline et de noradrénaline, sécrété par la médullo-surrénale et que la glande déverse par sa veine dans la circulation générale en réponse à une agression organique générale.

Les expériences de Heymans et de Tournade ont montré que les variations de la pression sanguine au niveau des zones cardio-aortiques et sino-carotidiennes déclenchent des réflexes qui stimulent ou inhibent l'adrénalino-sécrétion en agissant sur un centre adrénalino-sécréteur bulbaire. L'hypotension provoque la sécrétion d'adrénaline et inversement.

Une adrénalino-sécrétion physiologique permanente intervient-elle dans le maintien d'un tonus vasculaire normal? La question, fort discutée, est encore en suspens. Ce qu'on peut dire cependant, c'est que la surrénalectomie bilatérale de surrénales normales ne modifiant pas la pression artérielle, si des injections suppléent à l'insuffisance cortico-surrénalienne consécutive, la sécrétion adrénalinique permanente a vraisemblablement peu d'influence sur le maintien du tonus vaso-moteur de repos.

Signalons enfin qu'un certain nombre *d'hormones* ont une incidence vaso-motrice, telle la *vasopressine* sécrétée par la neuro-hypophyse qui exerce une vaso-constriction généralisée comme le fait aussi la *rénine* libérée par le rein ischémié, en agissant sur une globuline sanguine nommée hypertensinogène, ou hypertensine ou angiotonine, qu'elle transforme en une substance douée d'un fort pouvoir constricteur.

4° *Mise en jeu du contrôle nerveux de la vaso-motricité.*

Nous verrons plus loin, en étudiant la schématisation intégrée de la régulation de la pression artérielle, la signification et la finalité des deux grands types de facteurs commandant la mise en jeu du contrôle nerveux de la vaso-motricité : les facteurs dépendant du *chimisme sanguin* et ceux dépendant de *l'hémodynamique* elle-même, en particulier de la valeur de la pression artérielle. Nous n'envisagerons maintenant que leur *mode d'action directe* ou *indirecte* sur les centres vaso-moteurs. Nous avons vu en effet que l'innervation vaso-motrice dépendait de centres vaso-moteurs. Ces centres peuvent être excités, soit par voie :

a) ***directe*** par des excitants physiques ou chimiques.

Les variations de la pression sanguine n'agissent pas, comme on l'a cru longtemps, de façon directe sur les centres. Par contre, une compression de

ces derniers d'ordre varié (tumeur, hématone) peut les exciter et provoquer une hypertension. L'élévation de la température du sang provoquerait une vaso-dilatation.

Mais ce sont surtout les excitants chimiques auxquels répondent les centres et essentiellement le CO_2 et l'O_2. Un accroissement de la pCO_2 *artérielle* les excite et provoque une vaso-constriction. Mais une concentration trop élevée provoque une vaso-dilatation. Une diminution de la pCO_2 provoque une vaso-dilatation.

Ce comportement des neurones des centres vaso-moteurs, inverse de celui des cellules musculaires lisses des vaisseaux, mérite d'être discuté (voir infra : Appendice).

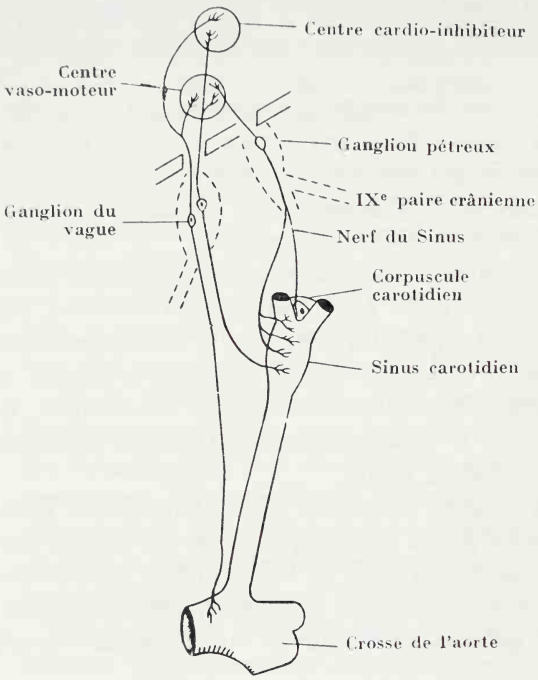


Fig. 60. — *Innervation des sinus carotidiens et aortiques.*

La diminution de la concentration en O_2 du sang artériel provoque une vaso-constriction, l'augmentation une vaso-dilatation.

Rappelons que le centre *adrénalino-sécréteur* est sollicité de la même façon.

b) ***indirecte*** par voie réflexe. Ces réflexes ont pour point de départ des *zones sensibles* localisées :

— à l'embouchure des veines caves et de l'oreillette droite;

— dans la région cardio-aortique;

— dans le sinus carotidien.

Ces zones sont sensibles aux variations de la *pression sanguine* (facteur hémodynamique), toute élévation de celle-ci provoquant une vaso-dilatation intense, surtout marquée dans les régions splanchniques, et inversement.

Les zones cardio-aortiques et sinu-carotidiennes sont aussi sensibles aux variations du *chimisme sanguin*, en particulier aux variations de la pCO_2, de la pO_2 et du pH artériels. Les récepteurs baro-sensibles sont situés dans l'adventice de la fourche artérielle, les chemo-sensibles dans le glomus carotidien. Les variations de pression sanguine déclenchent aussi l'adrénalino-sécrétion par la mise en jeu d'une voie réflexe identique. Il existe enfin des zones sensibles accessoires dans le territoire splanchnique, dans celui de l'artère pulmonaire. Les excitations sont portées vers les centres par les deux nerfs de Cyon et de Hering que nous avons déjà rencontrés dans la régulation cardiaque. Ces nerfs paraissent contrôler de façon permanente le tonus des centres. Leur action vaso-dépressive est constante, si bien que leur section simultanée provoque une hypertension considérable et durable. Ce qui montre enfin le

mécanisme *réflexe* de cette hypertension, c'est qu'elle disparaît après sympathectomie totale (Heymans et Bouckaert) (*Fig.* 60).

En dehors de ces zones sensibles privilégiées, toute excitation d'un nerf somatique sensitif peut provoquer une hypertension réflexe (excitation du bout central du sciatique sectionné) par vaso-constriction, suivant l'intensité, la fréquence et la durée de l'excitation. Le plus souvent, hypertension pour une intensité modérée, hypotension pour une intensité forte. Il en est de même pour la douleur en général, celle provenant de l'excitation de certains territoires splanchniques par exemple (compression testiculaire, traction mésentérique, etc...).

APPENDICE

Nous avons signalé au passage l'action inverse du CO_2 sur la fibre lisse vasculaire qu'il repolarise (vaso-dilatation) et sur les centres vaso-moteurs qu'il excite (dépolarise). Si l'action de la carboanhydrase paraît être essentielle au niveau de la paroi artériolaire et permet d'expliquer l'action vaso-dilatatrice du CO_2, on est conduit à émettre l'hypothèse que les neurones des centres vaso-moteurs sont pauvres en carboanhydrase, ce qui leur permettrait de répondre par une dépolarisation à l'élévation de la pCO_2 des liquides extracellulaires.

Il n'est peut-être pas inutile de rappeler aussi que certains travaux récents ont montré l'action inhibitrice de l'orthosympathique sur l'activité carboanhydrasique de certaines cellules (muqueuse gastrique). Cette action serait à contrôler au niveau des fibres lisses vasculaires. De toute façon, le rôle de la carboanhydrase dans le mécanisme d'action du CO_2 sur le tonus musculaire lisse, permet d'envisager pour elle un rôle peut-être identique au niveau des chemo-récepteurs. On comprendrait ainsi que les nerfs qui émergent de ces zones soient des nerfs « dépresseurs » car, loin d'être excités par le CO_2, les zones chemo-sensibles seraient inhibées par lui, repolarisées. Le contrôle dépresseur qu'elles assurent sur les centres vaso-moteurs en serait déprimé et ainsi s'expliquerait l'hypertension générale consécutive à l'hypercapnie.

LES CIRCULATIONS LOCALES

1° *Circulation pulmonaire.*

Dans les poumons la circulation va de l'artère pulmonaire aux veines pulmonaires, en parcourant le large réseau des capillaires pulmonaires qui présente peu de résistance à l'écoulement sanguin. La nutrition des bronches et bronchioles est assurée par les artères bronchiques (artères systémiques), et il existe des anastomoses entre la circulation bronchique et pulmonaire, si bien que 4 % environ du sang pulmonaire vient des artères bronchiques. Mais dans certains états pathologiques les anastomoses peuvent acquérir beaucoup plus d'importance.

Les capillaires pulmonaires varient de calibre de façon passive. Alors que, au moment de l'inspiration, le sang contenu dans les poumons est environ le 1/12 du sang total du corps, à l'expiration il tombe au 1/15 ou 1/18 de cette masse et une ventilation artificielle à pression positive trop forte peut le

faire décroître jusqu'au 1/60. De tels changements peuvent influencer la circulation sanguine générale. En effet, si le lit pulmonaire est distendu il peut parfois contenir le 1/5 de la masse totale du sang. Par contre, ce pouvoir adaptatif des capillaires pulmonaires les rend capables de servir en quelque sorte de réservoir pour le cœur gauche.

La pression dans les veines pulmonaires est proche de zéro alors qu'elle est encore de 40 mm de Hg dans les artères. Dans les capillaires elle ne peut dépasser la pression oncotique des protéines plasmatiques, pour éviter la transsudation dans les alvéoles.

La pression dans l'aorte influence la circulation pulmonaire. Une augmentation de la pression aortique augmente la pression de l'artère pulmonaire. On a cru qu'il s'agissait d'une insuffisance ventriculaire gauche. Ce phénomène est dû en réalité à l'accroissement de débit du cœur droit résultant de celui de la circulation coronaire et à un moindre degré de celui des artères bronchiques. A l'état normal un tel mécanisme constitue un parallélisme entre les deux circulations. Il faut une réelle insuffisance ventriculaire gauche pour que de façon rétrograde la pression pulmonaire soit influencée.

La circulation pulmonaire varie, avec chaque battement cardiaque, de 30 mm de Hg environ. Sur un individu en apnée chaque battement cardiaque repousse l'air alvéolaire. Pour tout le volume alvéolaire il y a un déplacement d'air à peu près égal au volume de l'ondée cardiaque pour chaque systole. C'est la « petite respiration cardiaque » (Palmieri). Elle correspond à une véritable ventilation égale au débit cardiaque. Du fait de l'espace mort, cette ventilation est insuffisante. Cependant, en supprimant ce dernier par une intubation allant jusqu'à la bifurcation trachéale, la ventilation cardiaque peut dans certains cas momentanément assurer l'hématose.

On note aussi des variations de la pression artérielle avec la ventilation : chute pendant l'inspiration, élévation à l'expiration. La résistance de la circulation pulmonaire paraît également dépendre d'actions vaso-constrictrice ou dilatatrice d'ordre nerveux. En ce qui concerne les capillaires pulmonaires, il est plus probable que l'action nerveuse agissant sur le calibre des bronches est susceptible d'influencer la pression alvéolaire et indirectement le calibre capillaire. On ne sait pas exactement jusqu'à quel point le contrôle nerveux de la circulation pulmonaire peut s'exercer dans les conditions normales. Un fait expérimental nous paraît certain, l'action vaso-constrictrice de la Serotonine.

2° *Circulation cérébrale.*

La nutrition cérébrale est assurée par les carotides internes et les vertébrales qui s'anastomosent en formant le polygone vasculaire de Willis. Celui-ci fournit les troncs artériels dont les subdivisions aboutissent au réseau capillaire de la pie-mère d'où partent des artérioles pénétrant le tissu nerveux. Les artères cérébrales sont terminales et leur occlusion provoque la nécrose du tissu nerveux qu'elles irriguent.

La circulation cérébrale s'effectue au sein d'une masse incompressible

limitée par une paroi osseuse inextensible. Tout apport artériel doit être équilibré exactement par un départ veineux égal (principe de Monro-Kellie). Or, le cerveau reçoit environ 90 à 180 ml de sang pour 100 g, par minute. Son métabolisme gazeux est très rapide (au moins 200 ml de O_2 pour 100 g de cerveau par heure). La substance blanche est moins irriguée que la grise et utilise moins d'O_2.

Ainsi, lorsqu'une dilatation artérielle survient, la place doit être trouvée aux dépens d'un autre constituant du cerveau. Ceux dont le volume peut varier rapidement sont le sang et le liquide céphalo-rachidien. Chaque battement artériel est ainsi accompagné d'une compression des veines et par une aiguille placée dans le torcular on voit s'écouler le sang veineux de façon pulsatile. Cependant, la première conséquence d'une élévation de la pression artérielle sera d'augmenter la vitesse du flux sanguin cérébral dans son ensemble, car il ne peut y avoir de dilatation de tout l'organe. Une hypertension de plus longue durée comprime le L. C. R.

Régulation de la pression cérébrale. — Il y a coexistence d'une *vaso-motricité active* mise en évidence depuis les travaux de Bouckaert et Jourdan (1935) et d'une *vaso-distensibilité passive.*

a) Le contrôle vaso-moteur se fait par des nerfs vaso-constricteurs et dilatateurs. Mais ce contrôle n'est pas sous la dépendance des zones baro- et chemo-sensibles.

L'élément actif essentiel réglant le calibre vasculaire est la *sensibilité de la fibre lisse aux variations du chimisme sanguin.* C'est donc une action directe en particulier du CO_2 et de l'O_2.

b) Par contre, le calibre des vaisseaux est mécaniquement influencé par les variations de la pression artérielle générale. L'hypertension systémique les dilate. L'hypotension par contre, ne donne que peu de rétraction mécanique par déplétion. La chute tensionnelle provoquée par la rachianesthésie ne fait que peu varier le débit sanguin cérébral tant que l'hypotension ne dépasse pas 70 mm de Hg. (Kety-Espagno). La circulation cérébrale se trouve donc partiellement indépendante. « Le cerveau ne sert pas, il est servi » (Lennox et Gibbs).

Conséquence de ce comportement. — Les vaso-constricteurs comme les amines sympathomimétiques provoquent une hypertension générale par vaso-constriction périphérique qui distendrait dangereusement les vaisseaux cérébraux si leur action vaso-constrictrice locale sur ces derniers ne limitait pas cette distension. Par contre, l'action vaso-dilatatrice directe sur les vaisseaux cérébraux de l'acétylcholine est faible.

Parmi les substances métaboliques, le CO_2 est la plus intéressante. Le CO_2 est vaso-dilatateur cérébral par action directe sur les vaisseaux mais, hypertenseur périphérique, il accroît encore passivement le calibre des vaisseaux cérébraux. C'est le seul agent vaso-dilatateur cérébral ayant une action systémique inversée. On retrouve donc là la double action déjà signalée : vaso-dilatatrice locale et excitatrice des centres vaso-moteurs et des zones chemo-sensibles, d'où hypertension. Les artères cérébrales échappant au

contrôle des zones chemo-sensibles et des centres vaso-moteurs, l'action du CO_2 est donc à leur niveau doublement vaso-dilatateur, activement et passivement.

L'effet de l'hypoxie est superposable à celui de l'hypercapnie mais moins intense.

Quant à l'hypocapnie elle constitue par des mécanismes inverses le plus puissant vaso-constricteur cérébral connu.

3° *Circulation hépatique.*

La moitié du sang de la veine cave inférieure vient du foie. Cet organe a deux sources vasculaires, l'artère hépatique et la veine porte. Le foie est formé de lobules formés de travées de cellules polygonales centrées sur la veine centrolobulaire. La veine porte drainant le sang de la rate et de l'intestin se résout en branches périlobulaires qui envoient des capillaires sinusoïdes entre les travées cellulaires du lobule pour venir se jeter dans la veine centrolobulaire : les veines centrolobulaires se réunissent en formant les veines sus-hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure.

L'artère hépatique se résout en branches multiples dans la capsule de Glisson, puis en capillaires qui se drainent dans des veinules rejoignant le système porte, soit directement, soit par l'intermédiaire des veines centrolobulaires. La ligature de l'artère hépatique, du fait d'anastomose avec les artères diaphragmatiques, n'est pas incompatible avec la vie.

Par contre, celle de la veine porte est rapidement mortelle. La résistance circulatoire dans le foie est basse. La pression dans la veine porte est de 8 mm de Hg. Cette pression est soumise à des fluctuations respiratoires du fait de l'action du diaphragme sur le foie. Quand il existe une gêne à la circulation porte dans le foie la pression dans la veine porte s'élève et le sang qu'elle contient peut alors trouver des voies anastomotiques normalement inutilisées entre circulation porte et cave par l'intermédiaire des veines gastriques, œsophagiennes, mésentériques et hémorroïdales. Ces voies anastomotiques sont à favoriser expérimentalement pour réaliser l'hépatectomie.

La ligature de la veine porte, indispensable pour ce faire, provoque la mort rapide de l'animal qui stocke son sang dans son aire splanchnique. La fistule d'Eck qui anastomose veine porte et veine cave obvie à cet obstacle. Mais Mann et Magath (1924) ont montré que l'hépatectomie était possible en trois temps : d'abord, fistule d'Eck mais accompagnée de ligature de la veine cave au-dessus de l'anastomose ce qui favorise la mise en service des anastomoses porto-cave du fait de l'hypertension portale. Dans un second temps on lie la veine porte au-dessus de l'anastomose. Dans un troisième, l'artère hépatique est liée et le foie enlevé. La circulation hépatique joue le rôle d'un véritable réservoir de sang. La régulation des artérioles splanchniques qui contrôlent l'arrivée du sang dans la veine porte est sous la dépendance vasoconstrictrice des nerfs splanchniques. Leur stimulation ou l'injection d'adrénaline, provoque une chute légère et passagère de la tension puis une hypertension dans la veine porte. Cette hypertension paraît être due à la constric-

tion des branches de la veine porte intrahépatique, mais résulte aussi des rapports entre le système porte et l'artère hépatique. L'élévation de la pression artérielle augmente le débit de l'artère hépatique dans le foie, augmente ainsi la pression intrahépatique et en conséquence la résistance à l'écoulement dans le système porte. Le clampage de l'artère hépatique provoque inversement une chute dans la pression portale. Enfin, l'hypertension artérielle malgré la vaso-constriction splanchnique aboutit à l'entrée d'une plus grande quantité de sang dans le système porte dont l'écoulement est par ailleurs gêné.

Après l'injection de vasopressine la pression portale diminue car la vaso-constriction générale et hépatique est telle, que l'hypertension qui en résulte ne peut contrebalancer la diminution du débit dans le domaine mésentérique du fait de la résistance vasculaire élevée dans ces vaisseaux.

Chez le chien existe un sphincter sur les veines sus-hépatiques qui se contracte sous l'action de l'histamine, se relâche sous celle de l'adrénaline, de l'excitation sympathique et de l'ocytocine. En état de choc on assiste à une constriction de ce sphincter et à une élévation de la pression portale avec stockage sanguin hépato-mésentérique.

D. — LA DYNAMIQUE CARDIO-VASCULAIRE

I. — PRESSION ARTÉRIELLE

L'écoulement du sang dans les artères, indispensable à l'irrigation des organes et tissus, résulte évidemment de la mise en charge constante du système artériel par l'ondée systolique, mais aussi des propriétés même des vaisseaux dans lesquels ils s'écoulent. C'est pourquoi, avant d'étudier la pression artérielle il était bon d'étudier la dynamique cardiaque et la dynamique vasculaire. Nous allons maintenant faire l'étude expérimentale de la pression artérielle. Nous en étudierons ensuite les facteurs, puis nous réaliserons une schématisation de sa régulation qui aura l'avantage de nous faire réviser rapidement les faits essentiels concernant la circulation en général.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Il est classique de rappeler que c'est Stephen Hales qui en 1732, en réunissant l'artère crurale « d'une vieille jument attachée sur le dos » à un long tube de bronze tenu perpendiculairement montra que le sang s'élevait dans le tube à 8 pieds 3 pouces au-dessus du ventricule gauche. Poiseuille en 1829 simplifia la technique en utilisant un manomètre à mercure et Ludwig en 1847 en plaçant sur le ménisque un flotteur muni d'un stylet inscripteur réalisa le manomètre inscripteur qui porte son nom. Couramment utilisé,

on lui reproche sa trop grande inertie et il est souvent remplacé par des manomètres élastiques dont celui de Frank, à membrane, constitue le type. Il permet d'enregistrer photographiquement, grâce aux mouvements imprimés à un miroir, les variations de la pression artérielle.

Nous n'insisterons pas sur l'exploration de la pression artérielle chez l'homme, qui utilise toujours une contrepression par un brassard gonflable autour d'un membre relié à un manomètre, permettant d'évaluer la contrepression obtenue. Le gonflement du brassard permet de supprimer la circulation artérielle au-dessous, alors que lorsque la pression dans le brassard est égale à celle régnant dans le système artériel au point exploré, la paroi flotte comme une voile qui « fasseille »; l'amplitude oscillatoire est alors maxima. La palpation du segment artériel sous-jacent, son auscultation, ou l'enregistrement des amplitudes variables des pressions dans le brassard pneumatique, caractérisent les trois grands types de méthodes utilisées chez l'homme pour explorer la pression artérielle.

Inscription expérimentale de la pression artérielle. — L'inscription de la pression intracarotidienne ou fémorale les plus communément réalisées expérimentalement chez le chien par exemple, nous montre trois ordres d'oscillations :

— Celles du premier ordre, les plus nombreuses, correspondent à la révolution cardiaque. Si le déroulement du tambour inscripteur est assez rapide pour éviter la superposition des oscillations de cet ordre, leur sommet correspond au maximum de pression provoquée par l'irruption dans le système artériel de l'ondée ventriculaire. La base de l'oscillation correspond à la pression minima qui règne dans l'artère à la fin de la diastole alors que les sigmoïdes aortiques étant fermées, l'élasticité artérielle a fini de résorber l'ondée pulsatile et que le système vasculaire gauche se trouve momentanément séparé des cavités cardiaques.

— Les oscillations de second ordre sont d'origine ventilatoire. Les oscillations du premier ordre ne s'inscrivent pas toujours sur une ligne droite mais souvent suivant une ligne ondulée d'oscillations amples, rythmées par les mouvements ventilatoires. Mais certains organismes (surtout l'enfant et le chien) accélèrent leur rythme cardiaque pendant l'inspiration et la pression s'élève pendant cette phase. Les autres au contraire ne présentent pas d'accélération cardiaque et la pression tombe à l'inspiration. La dépression intrathoracique joue, semble-t-il, un rôle dans ce dernier cas.

— Les oscillations de troisième ordre sont dites de Sigmund-Mayer. Elles sont d'origine vaso-motrice. Tous les sommets des oscillations ventilatoires ne sont pas sur la même ligne horizontale. Ces variations sont dues à des modifications cycliques du tonus contractile des artérioles (vraisemblablement la conséquence de l'autorégulation du tonus musculaire lisse des vaisseaux).

Les éléments de la pression artérielle. — Si l'on néglige les oscillations de deuxième et troisième ordre on voit que la pression intra-artérielle ne descend pas au-dessous d'une valeur minima (pression constante de Marey) sur laquelle s'ajoutent les variations résultant de l'impulsion systolique (pression variable de Marey).

La pression constante ou diastolique ou minima est désignée par le symbole Mn.

La pression systolique ou maxima par Mx.

La pression variable (Mx-Mn est la pression différentielle.)

Le régime variable et intermittent qui va de Mn à Mx assure le débit circulatoire et comporte un équivalent dynamique que Pachon a désigné sous le terme de pression efficace, appelée aussi pression moyenne. Il ne s'agit pas d'une moyenne arithmétique, mais dynamique, qui dépend de la forme du tracé tensionnel. En général, la durée de la diastole étant supérieure à celle de la systole, la pression moyenne est plus rapprochée de la minima que de la maxima.

En résumé et schématiquement, la minima règle, comme nous l'avons vu (p. 216), l'effort que le cœur doit fournir à la systole, car c'est elle qui maintient fermées les valvules sigmoïdes aortiques. C'est la charge permanente des artères, tandis que la pression maxima traduit la force contractile du cœur. Quant à la pression moyenne, indispensable à l'évaluation du travail cardiaque, c'est la résultante du régime physiologique variable.

Loi de Poiseuille. — Elle établit les règles du déplacement des liquides dans un système canaliculaire tubulaire.

Elle définit le débit circulatoire, dans un tel système, comme étant proportionnel à la différence de pression entre le point initial et le point final, et au carré de la section transversale du conduit. Il est inversement proportionnel à la longueur du système, à la viscosité du liquide et à une constante :

$$Vm = \frac{(P_1 - P_2) \times S^2}{l \times \eta \times 8\pi}$$

Vm représente le débit (Volume par minute) $P_1 - P_2$ = la différence de pression entre 2 points du tube ou on mesure le débit.

On l'appelle encore perte de charge.

S = la surface de section transversale du conduit
l = la longueur du système tubulaire
η = la viscosité
8π = la constante utilisée (dans l'hypothèse d'un tube à section circulaire).

Si on résout l'équation pour les pressions, on peut écrire :

$$P_1 - P_2 = \frac{Vm \times l \times \eta \times 8\pi}{S^2}, \quad \text{dans laquelle} \quad \frac{l\eta 8\pi}{S^2}\ldots$$

peut être remplacé par R symbole de la résistance, car tous ces facteurs freinent la progression du liquide.

Donc $$P_1 - P_2 = Vm \times R.$$

Si nous considérons que P_2, qui est la pression dans l'oreillette droite, peut être évaluée à o, on aura : $P = Vm \times R$.

En d'autres termes, la pression dans le système aortique est proportionnelle au débit cardiaque minute et à la résistance périphérique. Si l'un des deux s'annule, la pression tombe à zéro.

Facteurs de la pression artérielle. — En fait, les principaux facteurs de la pression sanguine peuvent être groupés sous trois chefs que nous a laissé prévoir la loi de Poiseuille : la *puissance cardiaque*, la *résistance vasculaire, la masse* et la *viscosité du sang.*

La puissance cardiaque dépend de deux facteurs, la fréquence des contractions et le débit systolique.

Si les autres facteurs ne varient pas, la pression artérielle est proportionnelle à la fréquence cardiaque et au débit systolique, mais souvent ces deux facteurs interviennent ensemble et pas toujours de façon synergique. C'est ainsi que, quand le rythme s'accélère, la diastole est plus courte, le cœur se remplit moins bien et le débit systolique diminue. L'élévation tensionnelle est légère et parfois même inexistante. Au-dessus d'une fréquence de 160 pulsations/minute elle s'effondre. Si le cœur se ralentit, la minima baisse, mais la réplétion est plus considérable et la pression différentielle augmente. L'action synergique de ces deux facteurs n'est donc apparente que dans les limites étroites de la physiologie.

La résistance vasculaire est le facteur prédominant. Elle est due aux variations du calibre artériel et surtout artériolaire. Ce sont donc essentiellement les régulations vaso-motrices qui retentiront sur la pression artérielle.

La qualité de la paroi vasculaire intervient également, quoique moins importante. Si l'élasticité des gros troncs artériels diminue, l'ondée systolique aura de la difficulté pour s'y loger et la hausse tensionnelle sera plus grande.

La masse sanguine, du fait même de la vaso-motricité, agit moins sur la pression artérielle que les facteurs précédents. La pléthore ou l'hémorragie, mettent en jeu des systèmes de compensation qui adaptent, dans une certaine mesure, le contenant au contenu. Le système veineux, très extensible, et le foie, servent de réservoir en cas de pléthore. La sécrétion rénale s'accroît et la masse supplémentaire est évacuée. Inversement, dans les hémorragies la vaso-constriction cutanée et splanchnique réduit la capacité circulatoire et maintient un certain temps le niveau tensionnel.

La viscosité, en augmentant, accroît les résistances à l'écoulement et nécessitera pour un même débit une pression plus élevée.

Valeur de la pression artérielle aux différents niveaux de l'arbre artériel. — Alors que la valeur de la minima diminue peu des grosses aux moyennes, puis petites artères, le maxima et la pression variable (différentielle) diminuent progressivement avec le calibre décroissant des vaisseaux. La diastolique est en effet conditionnée essentiellement par la résistance vasculaire périphérique. La maxima commandée par l'expansion systolique s'atténue du fait de l'élasticité artérielle qui joue le rôle d'amortisseur.

Valeur normale de la pression artérielle chez l'homme. — Cette valeur varie considérablement avec les individus. Des individus d'apparence saine, fournissant le même travail habituel, le font, les uns avec une maxima à 100 mm de Hg, les autres avec 130 mm ou davantage. Les études statistiques sont utiles mais de peu d'intérêt pour dire si la pression d'un individu particulier est normale. Soit le cas d'un individu qui, lorsqu'il est en bonne santé a une pression maxima à 130 mm de Hg. Au moment de l'examen elle est de 95 mm de Hg. Suivant les critères statistiques cette pression peut être normale, elle est cependant pathologique dans notre cas particulier. Le rôle de l'âge est important à considérer. Au-dessus de 50 ans des valeurs

supérieures à 150 mm sont un peu élevées. A 20 ans, la valeur type serait de 120 mm de Hg, chez l'enfant la maxima croît avec l'âge de 90 à 120 mm de Hg. Le sexe intervient également, la pression artérielle de la femme est généralement un peu inférieure à celle de l'homme.

La minima chez l'homme adulte normal est voisine de 70 mm de Hg.

Les variations physiopathologiques autour de ces chiffres moyens doivent être interprétées sur le principe général que la minima mesure la résistance périphérique et la maxima la réaction cardiaque.

SCHÉMATISATION DE LA RÉGULATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE

La complexité des mécanismes qui assurent une telle régulation doit nous rendre circonspects dans tout essai descriptif. Bien des phénomènes demeurent d'ailleurs obscurs ou à l'état d'hypothèses partiellement confirmées. Il en est ainsi par exemple pour l'intervention du métabolisme et des échanges ioniques transmembranaires dans le conditionnement du tonus de la fibre vasculaire et myocardique, facteurs sur lesquels nous avons attiré pour la première fois l'attention en 1956 et que des travaux anglo-saxons récents paraissent devoir confirmer. L'intérêt de ce chapitre réside dans la possibilité d'intégration dynamique que nous offre la représentation cybernétique et qui permet d'enfermer dans un schéma relativement facile à retenir, d'une part les facteurs essentiels de cette régulation, d'autre part les principales interactions qui les unissent.

Considérations générales.

a) Nous n'envisagerons évidemment que la *régulation physiologique* de la pression artérielle. La physiopathologie, problème aussi vaste mais infiniment plus complexe encore, du fait qu'un même état d'atonie cardio-vasculaire par exemple peut être réalisé, du point de vue cellulaire, par un état de relaxation ou par un état d'épuisement, ne peut être envisagée ici, bien que de nombreuses notions auxquelles nous aurons à faire appel y soient utilisables. Parler de régulation physiologique, cela veut dire qu'étudiant un effet, la pression artérielle, dont le chiffre se maintient constant autour d'une valeur moyenne, il est nécessaire que les valeurs variables des facteurs qui le commandent demeurent dans certaines limites. Hors de celles-ci, on entre dans la physiopathologie, qui entraîne un autre type de régulation, ce que les cybernéticiens appellent un « changement de programme ». Un autre point essentiel à bien comprendre, croyons-nous, est qu'il est fallacieux d'étudier la régulation d'un appareil quel qu'il soit, isolé de son *contexte organique* et privé de sa *finalité* au sens cybernétique du mot. Ce qui domine tout le fonctionnement de celui qui nous occupe, c'est justement cette finalité, à savoir le brassage et la mobilisation du liquide extracellulaire des cellules vers les émonctoires, poumons et reins. Rôle de mobilisation donc, vers ces éléments producteurs d'électrons et d'ions H^+ que sont les métabolismes cellulaires, de l'oxygène de l'air, leur accepteur privilégié. Rôle de mobilisation de ces

ions H^+ et de ces électrons vers les organes chargés de les excréter, poumons et reins. Rôle de mobilisation enfin des substrats alimentaires des organes d'absorption ou de mise en réserve, vers leurs utilisateurs, les cellules.

b) La mobilisation des éléments que nous venons d'envisager exige que certaines caractéristiques de la masse circulante soient maintenues. Par ailleurs, la conservation d'une certaine pression de perfusion est nécessaire aux échanges entre le sang et les tissus. Le contenant et le contenu du système cardio-vasculaire doivent donc s'adapter l'un à l'autre constamment. Les variations de volume et de répartition de la masse sanguine ou globulaire, les variations de la viscosité, de la puissance cardiaque, de la résistance vasculaire périphérique influenceront la valeur de la pression artérielle. Mais la valeur de la pression artérielle par rétroaction (feed-back) influencera les facteurs que nous venons d'énumérer, de manière à assurer sa constance comme l'exprime la partie droite du schéma n° 62 que nous détaillerons plus loin. La régulation de la pression artérielle répond donc à la description

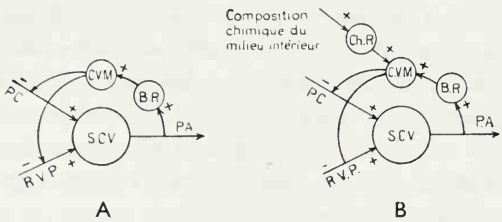


FIG. 61.

S. C. V., Système cardio-vasculaire; *B. R.*, Baro-récepteurs; *C. V. M.*, Centres vaso-moteurs; *P. C.*, Puissance cardiaque; *R. V. P.*, Résistance vasculaire périphérique; *Ch. R.*, chemo-récepteurs; *P. A.*, Pression artérielle.

générale des *régulateurs* en ce qui concerne les phénomènes *hémodynamiques* de son conditionnement.

c) La fonction essentielle du système cardio-vasculaire qui réside dans le transport de l'hydrogène à travers l'organisme, rend nécessaire une commande chimique de l'homéostasie circulatoire. Elle est simplifiée dans la partie gauche du schéma 62 et laisse supposer les corrélations étroites existant entre le fonctionnement circulatoire et ventilatoire d'une part, entre le fonctionnement circulatoire et métabolique (normal ou perturbé) d'autre part.

Le *régulateur* précédent devient un *servo-mécanisme*, puisque ce dernier se distingue du précédent (comme l'a bien précisé P. de Latil) par ce fait « que la commande vient de l'extérieur du système (le système cardio-vasculaire présentement) pour agir sur la boucle rétroactive » (*Fig.* 61, A et B).

La constance de l'effet (pression artérielle) est garantie par le feed-back contre les variations de ses facteurs (puissance cardiaque, résistance vasculaire, masse sanguine, viscosité). Seulement, comme le maintien de la constance de sa pression artérielle n'est pas pour un organisme une fin en soi, mais le moyen, à l'intérieur de certaines limites d'activité fonctionnelle de ses organes et cellules, de permettre la réalisation de cette activité fonctionnelle, le *système auto-régulé précédent demeure sensible à une commande extérieure à son propre système, à savoir les variations de la composition chimique du milieu intérieur. Il devient un servo-mécanisme.*

d) Enfin, ce servo-mécanisme dépend également du fonctionnement du régulateur puisque la composition chimique du sang dépend de l'équilibre

entre la production et l'excrétion d'ions H^+ en particulier, dépend donc elle-même de la pression de perfusion dans les organes, de la pression artérielle. On passe alors de *la régulation de système* à la *régulation d'organisme.*

Les facteurs de la pression artérielle.

Le schéma 62 construit sur le mode cybernétique choisit comme effecteur de la pression artérielle (prise pour effet) le système cardio-vasculaire et les principaux facteurs qui classiquement la conditionnent : la puissance cardiaque, la résistance vasculaire périphérique liées au contenant du système,

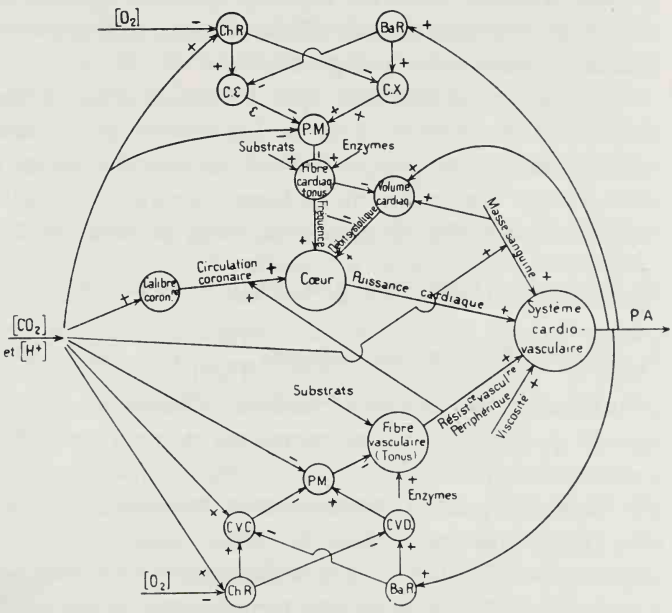


FIG. 62.

P. A., Pression artérielle; *P. M.*, Potentiel de membrane; *C. V. C.*, Centres vaso-constricteurs; *C. V. D.*, Centres vaso-dilatateurs; *C. Σ.*, centres sympathiques; *C. X.*, Centres du pneumogastrique; *Ch. R.*, chemo-récepteurs; *Ba. R.*, Baro-récepteurs.

la masse et la viscosité du sang caractérisant le contenu, tous facteurs positifs de la pression artérielle. Ce schéma localise à sa partie supérieure les facteurs cardiaques et à sa partie inférieure les facteurs vasculaires. De même que nous avions réuni sur la partie gauche les influences biochimiques sur les systèmes régulateurs, on voit sur la partie droite que la valeur de la pression artérielle agit par rétroaction sur une chaîne de préfacteurs dans le détail desquels nous pénétrerons dans un instant. Cette rétroaction représente finalement un feed-back *négatif* sur la puissance cardiaque et la résistance vasculaire. Nous savons qu'une rétroaction négative permet le travail *en constance* d'un effecteur, ce qu'exprimait déjà Morat en disant que « la pression règle la pression ».

Importance du facteur métabolique dans le contrôle du tonus des fibres du système cardio-vasculaire. — Il s'agit d'un ensemble de faits sur lesquels les traités classiques insistent peu et qui nous paraissent cependant indispensables à la compréhension des corrélations envisagées. Les fibres musculaires lisses des vaisseaux, de même que les fibres

cardiaques, puisqu'elles font partie d'un organisme, verront au même titre que les autres cellules de cet organisme, leur métabolisme, et de ce fait leur tonus, sous la dépendance de l'équilibre physico-chimique du milieu extracellulaire, ce milieu extracellulaire qu'elles ont pour mission de mobiliser des tissus vers les émonctoires. D'autre part, puisque leur caractéristique principale est représentée par un certain *tonus* nécessaire à la réalisation de leur fonction mobilisatrice de la masse circulante, il est à prévoir que tous les mécanismes régulateurs nerveux et hormonaux, et que toutes les variations physico-chimiques du milieu intérieur, aboutiront à des variations du tonus de ces fibres. *C'est donc d'abord à l'étage cellulaire des fibres du système cardio-vasculaire que nous devons rechercher la résultante de toutes les fonctions régulatrices de la pression artérielle.* Ceci est exprimé dans le schéma 62 où le cœur et la fibre vasculaire sont pris comme effecteurs respectifs des effets : puissance cardiaque-résistance vasculaire périphérique.

Rappelons brièvement que le tonus d'un élément musculaire dépend de l'état d'association ou de la dissociation de l'actine et de la myosine, elle-même fonction du rapport entre les concentrations ioniques existant à l'intérieur et à l'extérieur de la fibre, rapport qui règle son potentiel de membrane. L'association (contraction) ou la dissociation (relâchement) de l'actine et de la myosine sont donc fonction du rapport des concentrations $\frac{[Ki]}{[Ke]}$, $\frac{[Hi]}{[He]}$, $\frac{[Nae]}{[Nai]}$. L'élévation du rapport $\frac{[Ki]}{[Ke]}$ par exemple favorise la dissociation (relaxation), la variation inverse, l'association (contraction). Nous avons signalé que ces notions permettaient de prévoir et d'interpréter les variations tensionnelles observées en perturbant expérimentalement ces rapports par des facteurs variés. L'adrénaline et la noradrénaline par exemple, augmentent [Ke], diminuent dans la cellule musculaire lisse des vaisseaux [Ki] et augmentent [Nai]. Or elles accroissent le tonus vasculaire, provoquant une hypertension. Elles accroissent également le métabolisme général, la libération tissulaire d'ions H^+. La constance du *p*H normalement contrôlée par l'hyperventilation peut être perturbée dans ce cas si l'on maintient l'animal en ventilation constante.

Inversement, l'hyperventilation diminue [He], s'accompagne d'hypokaliémie (diminution de [Ke]) et provoque une hypotension. On peut multiplier les exemples, car des facteurs comme l'anoxie anoxique ou l'hypercapnie provoquent une acidose (accroissement de [He]), une libération d'adrénaline, augmentent la kaliémie [Ke], diminuent la natrémie [Nae], excitent les régulations sympathiques en agissant soit directement sur les centres, soit indirectement par voie réflexe. Mais tous les mécanismes aboutissent finalement à diminuer ou augmenter le potentiel de membrane des fibres cardio-vasculaires, à augmenter ou diminuer parallèlement leur tonus, du moins, répétons-le, aussi longtemps que nous demeurons dans les limites des régulations physiologiques.

Or, un tronçon d'artère placé en survie dans un liquide de Ringer et correctement oxygéné, conserve longtemps un certain tonus et présente des *contractions rythmiques* explicables par le mécanisme autorégulé du fonctionne-

ment cellulaire, ce qui paraît plus logique que de faire appel à une propriété spéciale et inexpliquée de la fibre musculaire comme le font les partisans de la conception myogène, ou à l'action du système nerveux intramural (conception neurogène) qui n'interviendront pour nous qu'en tant que système régulateur, de corrélation.

En effet, il est certain que c'est le *métabolisme cellulaire* qui maintient la différence de concentration ionique entre l'intérieur et l'extérieur de la fibre, comme de tout élément cellulaire. C'est donc lui qui règle le potentiel de membrane et de ce fait la perméabilité de celle-ci. Mais la perméabilité réglant l'intensité des échanges donc le métabolisme, on comprend que ces différents éléments varient rythmiquement du seul fait de l'existence dans tout système autorégulé d'un certain intervalle de temps entre la variation de la valeur d'un facteur et sa correction par rétroaction à partir de la variation consécutive de l'effet. Tous les facteurs nerveux, endocriniens, et plus généralement chimiques au niveau de la fibre, influenceront le tonus de base et la rythmicité, permettant la régulation métabolique de tissus ou d'organes (régulations régionales) ou la régulation d'activité de l'organisme entier (réaction au milieu).

Quel que soit le facteur envisagé, il agira dans bien des cas par des mécanismes synergiques à différents niveaux : *directement* sur la fibre lisse (variation du pH, du pO_2, du pCO_2, médiateurs chimiques variés de l'influx nerveux, hormones diverses, ions minéraux), *directement* sur les centres vaso-moteurs et indirectement sur la fibre, grâce à une médiation chimique ou enfin par *voie réflexe*, indirectement sur les centres et la fibre et directement sur les zones baro-et chemo-sensibles.

Régulation vasculaire. — Comme dans tout système autorégulé, il existe un dispositif sensible aux variations de l'effet. Nous venons de voir que c'est la perméabilité ou le potentiel de membrane pour le métabolisme de la fibre. Ce seront les baro-récepteurs pour la pression artérielle (Hering, Heymans, Ladon, Bouckaert). Ces derniers sont capables de réagir sur la résistance vasculaire périphérique et sur la puissance cardiaque selon les variations de la pression artérielle. Comme la puissance cardiaque et la résistance vasculaire sont deux facteurs positifs de la pression artérielle, il est donc nécessaire, pour que la valeur de celle-ci reste constante, que ses variations agissent sur ses facteurs par rétroaction négative. En d'autres termes, les mécanismes mis en jeu doivent diminuer la résistance vasculaire et la puissance cardiaque quand la pression s'élève, et inversement.

En effet, naissent, au niveau des zones baro-sensibles de la zone cardio-aortique, le nerf dépresseur de Ludwig et de Cyon, du sinus carotidien, les nerfs de Hering, qui transmettent les excitations dont ils sont l'objet à des centres cérébro-bulbo-médullaires dont les uns, indiscutés, sont vaso-constricteurs, les autres, moins universellement admis, seraient vaso-dilatateurs. Une variation tensionnelle excitant les baro-récepteurs, ceux-ci déclencheront l'excitation ou l'inhibition des centres vaso-constricteurs et l'inhibition ou l'excitation (incertaine) des vaso-dilatateurs. Des neurones centraux, les variations d'influx vaso-moteurs aboutiront, après relais ganglionnaires,

au niveau de la fibre vasculaire, où l'inhibition ou la libération de sympathine et peut-être la libération ou non d'acétylcholine provoqueront une variation du tonus, dans un sens opposé à celui de la variation tensionnelle primitive. C'est une des causes du retour de la pression artérielle à sa valeur moyenne. *La pression artérielle agit donc sur la résistance vasculaire périphérique par une rétro-action négative* (régulateur).

La commande extérieure au système (servo-mécanisme) qui réside dans les variations chimiques du milieu intérieur, possède des récepteurs sensibles, *les chemo-récepteurs*, qui siègent dans les zones cardio-aortiques et sino-carotidiennes (Heymans, Bouckaert, Dautrebande). Les modifications de la teneur en O_2, en CO_2, les variations du *p*H, certains agents pharmacodynamiques introduits dans le sang circulant, agiront sur ces zones pour en faire varier l'excitabilité. Elles répercuteront leur excitation ou leur inhibition sur les centres vaso-moteurs cérébro-bulbo-médullaires et de là sur la fibre vasculaire périphérique. Mais la commande extérieure, le chimisme sanguin, agit également directement sur les centres vaso-moteurs.

Enfin, la sécrétion d'adrénaline par la surrénale est commandée par un centre adrénalino-sécréteur qui peut être excité soit par le chimisme sanguin (CO_2-O_2), soit à travers un mécanisme réflexe, par les variations de la pression sanguine. Du fait de son rôle secondaire dans la régulation physiologique du tonus artériel, nous ne l'avons pas fait figurer dans le schéma 62, très simplifié.

La régulation vaso-motrice tissulaire fait appel à l'ouverture à la circulation d'un plus ou moins grand nombre d'anses capillaires inactives à l'état de repos. Quand un organe entre en activité, l'accroissement de son métabolisme cellulaire aboutit à la libération de métabolites (CO_2, ions acides, histamine, etc.) qui relâchent les sphincters précapillaires et ouvrent ainsi de nouvelles anses capillaires à la circulation. Le métabolisme tissulaire règle donc sa circulation propre de façon autonome, autorégulée. Ainsi au cours du travail musculaire, une vaso-dilatation intense au niveau des muscles intéressés apparaît, alors qu'une vaso-constriction compensatrice siège dans d'autres territoires.

Il existe donc des **balancements circulatoires** entre différentes régions de l'organisme, permettant à la capacité circulatoire de s'adapter rapidement aux déplacements de la masse sanguine, (qui, elle, varie peu), commandés par les variations d'activité fonctionnelle des organes ou tissus. Ces balancements circulatoires se font à l'intérieur du cadre de la physiologie. Ils sont essentiels à la régulation thermique (vaso-constriction superficielle au froid, vaso-dilatation superficielle au chaud) par exemple. Mais ils constituent également par leur intensité et leur durée anormales le mécanisme primordial des phénomènes physio-pathologiques aigus (vaso-constriction splanchnique perturbant le fonctionnement intestinal, hépatique et rénal). Nous limitant à la régulation physiologique, nous n'envisagerons pas cette éventualité ni le rôle des anastomoses artério-veineuses.

D'autre part, il est admis que la **circulation coronaire** répond de façon inverse aux médiateurs chimiques de l'influx nerveux (vaso-constriction sous l'action du parasympathique et de l'acétylcholine, vaso-dilatation sous celle du sym-

pathique et de l'adrénaline). Nous savons que son débit est également réglé par la pression dans l'aorte et qu'il existe donc une interaction étroite entre la circulation périphérique et le travail cardiaque. Le déficit en O_2, l'accumulation de CO_2, l'abaissement du pH, provoquent aussi une dilatation coronaire. Celle-ci est favorable à un meilleur approvisionnement du muscle cardiaque, dont le travail s'accroît dans son rôle de pompe, mobilisant les métabolites du fonctionnement tissulaire vers les émonctoires, chaque fois qu'apparaît une tendance à l'anoxie, à l'hypercapnie ou à l'acidose.

Quant à la **circulation cérébrale**, malgré des discussions qui durent encore, elle paraît beaucoup plus sensible à l'activité du tissu qu'elle irrigue, de même qu'à l'anoxie, l'hypercapnie et l'acidose qui provoquent à son niveau une vaso-dilatation, qu'aux réflexes à point de départ dans les zones vaso-sensibles qui régissent la motricité des vaisseaux périphériques. Elle demeure cependant sensible aux variations de la pression artérielle générale, sans concourir à cette régulation. Elle en bénéficie en particulier en physio-pathologie. D'ailleurs, sans ce comportement apparemment paradoxal des circulations coronaires et cérébrales, la conséquence des réactions organiques aux agressions variées ne serait pas la fuite ou la lutte, et les homéothermes ne bénéficieraient pas de l'indépendance relativement étendue qu'ils possèdent à l'égard du milieu.

Régulation cardiaque. — Ce que nous avons écrit plus haut concernant la fibre vasculaire peut à notre avis être intégralement repris en ce qui concerne la fibre cardiaque. Échanges ioniques transmembranaires, potentiel et perméabilité de membrane, métabolisme cardiaque, concourent à l'autorégulation fonctionnelle de la *fibre* myocardique. La différence essentielle est que le muscle cardiaque, muscle strié spécial dont les fibres sont anastomosées en un réseau pseudo-syncitial, possède une régulation *d'organe* particulière. Si l'automatisme contractile de la fibre cardiaque isolée répond probablement aux mêmes lois cybernétiques de physiologie cellulaire que nous avons décrites, ces propriétés paraissent particulièrement développées au niveau de certaines régions (nœud de Keith et Flack et d'Aschoff-Tawara) à partir desquelles l'excitation se propage le long des faisceaux de conduction (faisceau de His) et diffuse aux ventricules.

Le rôle du système nerveux et des facteurs humoraux est réduit dans cette conception à un rôle de régulation d'un processus automatique fondamental.

Pour la fibre cardiaque, les facteurs nerveux d'augmentation ou de diminution du tonus sont beaucoup plus nettement différenciés que pour la fibre vasculaire.

L'excitation du bout périphérique du pneumogastrique diminue le tonus myocardique (effet tonotrope négatif), la vitesse de l'onde d'excitation est ralentie (effet dromotrope négatif), les battements cardiaques deviennent moins fréquents (effet chronotrope négatif). L'énergie de la contraction est diminuée (effet inotrope négatif). Le potentiel de membrane est augmenté (Gaskel). Le vague est donc un nerf modérateur du cœur, son médiateur chimique est l'acétylcholine.

L'excitation du bout cardiaque du sympathique cervical possède les effets contraires : tonotrope, dromotrope, chronotrope et inotrope positifs. On peut admettre que c'est en agissant sur les processus métaboliques de la fibre que ces deux nerfs et leurs médiateurs chimiques interfèrent sur son autorégulation.

La mise en jeu de ces centres ne fait pratiquement pas appel à une action directe. Par contre, les mécanismes réflexes sont importants et sont calqués sur ceux décrits pour la régulation vasculaire à partir des zones baro- et chemo-sensibles.

En ce qui concerne les variations de pression, même rétroaction négative, l'hypertension excite le centre bulbaire du X et provoque un ralentissement du rythme cardiaque. L'hypotension a une action inverse mais on doit noter que les modifications de la composition chimique du sang sont beaucoup moins réflexogènes pour le cœur qu'elles ne le sont pour le tonus vasculaire. Par contre, leur action directe sur la fibre myocardique est considérable. La conséquence de la mise en jeu de ces différents facteurs, les uns nerveux déclenchés par les variations mêmes de la pression (régulation), les autres chimiques déclenchés par la commande extérieure au système (servo-mécanisme) est en définitive une variation de la polarisation, donc de la perméabilité et du métabolisme de la fibre cardiaque. Il en résultera, soit une diminution du tonus myocardique avec ralentissement de la conduction et du rythme, soit au contraire une élévation du tonus, avec accélération de la conduction et augmentation de la fréquence. Ce sont ces facteurs qui régleront la *puissance cardiaque*, facteur positif de la pression artérielle.

En effet, la puissance cardiaque est elle-même fonction de la fréquence des contractions et du débit systolique. Le débit systolique dépend lui-même des pressions artérielle et veineuse par suite de leur répercussion sur la pression intracavitaire, qui commande l'adaptation du volume cardiaque par dilatation diastolique (Starling), du moins dans certaines limites physiologiques où nous prétendons demeurer. Ces limites physiologiques existent également en ce qui concerne la fréquence cardiaque. Au-dessus d'un rythme à 160/min., le débit cardiaque diminue.

Une interaction réunit souvent ces deux facteurs, de telle sorte qu'avec l'accroissement de la fréquence, la diastole étant plus courte, le cœur a moins de temps pour se remplir et le débit systolique diminue. Il y a encore là une régulation protectrice du cœur.

Interaction de la régulation cardiaque et de la régulation vasculaire par l'intermédiaire de la circulation coronarienne. — Les coronaires prenant naissance sur l'aorte en aval des valvules sigmoïdes, leur débit de perfusion sera immédiatement influencé par la pression dans l'aorte et la résistance vasculaire périphérique. Quand la valeur de ce facteur augmente, le débit coronaire augmente également et l'approvisionnement du muscle cardiaque varie ainsi parallèlement au travail qui lui est demandé. Cette notion est importante, surtout en physiopathologie, car lorsque la pression artérielle tombe au-dessous d'un certain niveau (hypotension contrôlée par exemple), la vascularisation myocardique peut devenir insuffisante

et une anoxie myocardique en résulte. Il s'agit donc d'une interaction positive entre la résistance vasculaire périphérique et la circulation coronarienne (*Fig.* 62).

Facteurs métaboliques et substrats. — Il va s'en dire que le fonctionnement tant cardiaque que vasculaire, puisqu'il dépend du métabolisme des fibres cardiaques et vasculaires, est donc lié au bon fonctionnement des processus enzymatiques de ces fibres et à leur approvisionnement correct en substrats. L'intérêt du glucose et le danger des toxiques cellulaires variés dans le fonctionnement cardio-vasculaire se situent à cet échelon.

Masse sanguine. — Il est évident que les modifications de la masse sanguine influencent la valeur de la pression artérielle. Certaines adaptations physiologiques et physiopathologiques de cette masse assureront sa stabilité. Il s'agira d'une part des variations de la diurèse et de la transpiration, des échanges hydriques entre secteur vasculaire et extravasculaire, entre secteur extra- et intracellulaire, etc. Certains organes réservoirs tels que le foie, la rate et les muscles, mettront en circulation ou retiendront un certain volant sanguin.

Un mécanisme qui nous paraît essentiel et dont les schémas cybernétiques nous ont fait prendre récemment conscience est l'interaction entre la rétention hydrique et le pH du milieu extracellulaire. La dilution du L. E. C. paraît en effet un des moyens les plus simples de la régulation de ce dernier. Dans ce mécanisme seront alors impliquées la réabsorption rénale du Na^+ en réponse à l'hypercapnie et la libération d'aldostérone par la surrénale. Nous avons schématisé ce mécanisme par une flèche d'interaction positive entre le facteur extérieur au système (commande du servo-mécanisme) $= [CO_3H_2]$ et la masse sanguine.

Résumé.

En résumé (et nous insistons encore une fois sur cette notion qui, non classique, nous paraît cependant essentielle à la compréhension de la régulation circulatoire), il existe deux ordres de faits de signification différente :

a) Une autorégulation de la pression artérielle, régulation de système n'ayant aucune finalité en elle-même, pas plus qu'un régulateur à boules de Watt n'en possède une, pris isolément.

b) Un servo-mécanisme, c'est-à-dire une commande extérieure au système cardio-vasculaire, agissant sur le régulateur précédent, dont la conséquence du fonctionnement est le maintien de la constance des caractéristiques biochimiques du milieu intérieur. Cette constance est en effet nécessaire au maintien de l'organisation cellulaire. C'est une régulation d'organisme.

Ainsi, le système cardio-vasculaire, placé entre la cellule productrice d'ions H^+ et les émonctoires, excréteurs d'ions H^+, conquiert-il sa véritable finalité. L'un des mérites de la conception cybernétique des régulations aura été certainement d'avoir rendu à la finalité sa signification.

II. — LE POULS ARTÉRIEL

On désigne ainsi la sensation de choc que perçoit rythmiquement le doigt qui palpe une artère superficielle comprimée légèrement sur un plan osseux sous-jacent. Du fait de la tension élastique de la paroi artérielle qui équilibre la pression minima, il faut que le doigt au contact du vaisseau le comprime, de façon à annuler cette tension propre de la paroi et à se laisser soulever au moment de la variation de pression systolique.

Le sphygmographe de Marey a permis une étude minutieuse du pouls. L'interprétation correcte peut être faite en prenant en même temps sur le même enregistrement le cardiogramme.

Sur le tracé de la figure 63 sont représentés, de haut en bas : le pouls aorti-

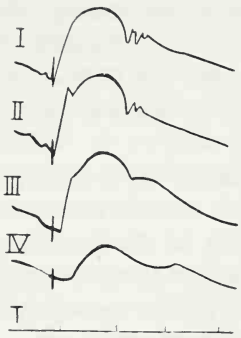


FIG. 63.

I, pression dans l'aorte; *II*, pression dans les artères voisines de l'aorte (pouls central); *III*, pression dans l'humérale; *IV*, pression dans la radiale.

cocarotidien, le pouls huméral et le pouls radial. Tous présentent une onde principale et une onde secondaire.

L'onde principale correspond à l'ondée ventriculaire. Celle-ci provoque une onde de pression qui se propage à la vitesse de 9 à 10 mètres/seconde alors que le sang se déplace seulement à la vitesse de 30 à 40 centimètres/seconde. L'onde du pouls est donc totalement indépendante de l'écoulement sanguin dans les artères. On constate sur les tracés un léger retard entre les ondes qui mesurent justement la vitesse de propagation. Mais, celle-ci étant très rapide, tous les pouls sont perçus pendant la systole ventriculaire.

L'onde systolique présente un plateau au niveau de la carotide. Ce plateau disparaît à mesure que l'on s'éloigne du cœur, du fait de l'amortissement progressif de l'onde ventriculaire sous l'influence de l'élasticité artérielle.

L'onde secondaire ou dicrote est diastolique et correspond semble-t-il au fait qu'au début du relâchement ventriculaire diastolique un mouvement rétrograde de la colonne sanguine aortique provoque la fermeture brusque des sigmoïdes. La colonne sanguine en subit un choc en retour générateur de l'onde dicrote. Elle disparaît avec la destruction des sigmoïdes (*Fig.* 63).

Variations de l'amplitude du pouls. — L'ébranlement ondulatoire résultant de la pénétration dans l'aorte de l'onde systolique est fonction de l'énergie du choc, soit $\frac{1}{2} mV^2$. L'amplitude du pouls dépend donc :

— du volume de l'ondée systolique;
— de la vitesse de pénétration (brusquerie de la systole).
— de l'élasticité des parois vasculaires;
— de la grandeur de la surface artérielle;
— de la valeur de la minima dont dépend la tension de la paroi au moment où elle va réagir à l'ondée systolique. La grandeur de la surface explorée varie avec le calibre du vaisseau, c'est pourquoi le pouls est plus ample sur un vaisseau dilaté que contracté.

Si les variations de la pression sanguine sont d'origine cardiaque, le pouls et la tension évoluent dans le même sens. Si elles sont d'origine périphérique (vaso-constriction ou dilatation) amplitude du pouls et pression artérielle varient en sens inverse.

Quant au pouls des organes, nous avons déjà signalé l'existence des pléthysmographes qui permettent de l'enregistrer (voir p. 238). Mais il faut le distinguer du pouls artériel, pouls de pression, car le pouls des organes est un pouls volumétrique. On retrouve alors sur le tracé les ordres d'oscillations signalées pour la pression artérielle (cardiaques, ventilatoires, artériolaires). Mais les variations les plus considérables sont dues aux réactions vaso-motrices régionales. La pléthysmographie enregistre donc à la fois la somme des pulsations de toutes les artères irrigant l'organe et ses variations propres de volume. Si, au cours de l'enregistrement, ces dernières n'apparaissent pas, le tracé, dont la ligne générale est horizontale, n'extériorise que les pulsations artérielles. Si des phénomènes vaso-moteurs organiques apparaissent, le tracé s'inscrit suivant une ligne générale : ascendante, s'il s'agit d'une vaso-dilatation, descendante en cas de vaso-constriction.

III. — VITESSE DE CIRCULATION DANS LES ARTÈRES

Elle varie avec les différentes phases de la révolution cardiaque. Les premiers appareils de mesure, basés sur le principe de Vierordt, s'intercalaient sur le trajet d'une artère sectionnée. Le passage du sang faisait dévier un pendule proportionnellement à la vitesse du courant. L'hémodromographe de Chauveau et Marey est basé sur ce principe.

Le thermostromuhr de Rein utilise une autre méthode qui consiste à entourer le vaisseau d'un manchon chauffant. A l'entrée et à la sortie de ce manchon, deux couples thermoélectriques mesurent la différence de température du sang qui est d'autant plus faible que la vitesse de circulation est plus grande.

La vitesse de circulation ne suit pas exactement les variations de la pression sanguine. Elle augmente au début de l'évacuation ventriculaire, pour atteindre rapidement un maximum, diminuer ensuite pendant que l'évacuation ventriculaire se poursuit. Elle tend à devenir négative au moment de l'onde dicrote, s'accroît à nouveau légèrement et se stabilise ensuite à sa valeur diastolique. Elle est sur la carotide de 50 à 60 cm/sec. pour la vitesse maxima, de 10 cm/sec. pour la vitesse diastolique. Comme pour la pression

il existe donc un élément constant (vitesse diastolique) et un élément variable qui diminue à mesure que le sang progresse vers la périphérie. La vitesse est d'autant plus faible qu'on s'éloigne du cœur et que le vaisseau est de plus petit calibre.

Elle est en moyenne de :

30 à 40 cm/sec. pour les grosses artères
15 à 25 cm/sec. pour les moyennes
5 à 10 cm/sec. pour les petites.

Pression et vitesse du sang varient dans le même sens si les variations ont une origine cardiaque, en sens inverse si elles ont une origine périphérique vasculaire.

E. — PHYSIOLOGIE VEINEUSE

Elle est évidemment beaucoup moins intéressante que l'artérielle. La circulation dans les veines est la conséquence surtout de la diminution progressive de la pression entre les capillaires et l'oreillette droite. Comme il n'existe pas de résistance appréciable à vaincre durant ce parcours, la pression nécessaire à maintenir un flot constant est faible. En position horizontale la pression dans la veine fémorale est d'environ 5 à 10 mm de Hg et dans la jugulaire externe elle est de 0 à 2 mm de Hg. La pression dans les grosses veines proches du cœur est généralement inférieure à la pression atmosphérique et, à l'inspiration, du fait de la pression négative existant dans les plèvres, elle est encore plus basse. L'ouverture du thorax, par contre, provoque une élévation de la pression dans toutes les grosses veines. La pression dans celles-ci est abaissée par un fonctionnement vigoureux de la pompe cardiaque, augmentée quand celle-ci faiblit. Si on ligature une veine, le sang passe généralement, par un canal anastomotique, dans une autre veine. La ligature d'un gros tronc veineux augmente cependant la pression en amont jusqu'à ce que des anastomoses soient ouvertes.

Le pouls veineux. — La révolution cardiaque provoque des variations de pression dans les grosses veines proches du cœur de deux façons :

— par la transmission des variations de la pression intra-auriculaire;

— par la diminution du volume du cœur du fait de l'expulsion de son contenu sanguin à chaque battement. C'est pourquoi les veines jugulaires présentent des pulsations avec chaque battement cardiaque qui ressemblent à celles des oreillettes. On peut les enregistrer avec une capsule placée à la partie inférieure de la jugulaire externe. Ces tracés fournissent des indications sur le moment de la systole auriculaire par rapport à la systole ventriculaire qui peut être recueillie par ailleurs.

Chaque battement cardiaque provoque trois ondes positives sur la pression veineuse comme dans les tracés auriculaires (voir p. 217). La première

est due à la contraction auriculaire, la seconde à la fermeture des valvules auriculo-ventriculaires, la troisième à l'accumulation du sang dans l'oreillette pendant la systole ventriculaire (*Fig.* 64). La seconde est également due

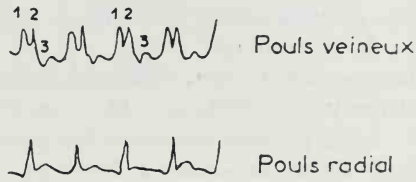


FIG. 64. — *Tracés des pouls jugulaires et radiaux.*

sans doute, en partie du moins, à l'impact des gros troncs artériels sur les veines intrathoraciques. Les affections intéressant la conduction cardiaque perturbent les tracés veineux.

Valvules. — A côté de l'aspiration cardiaque et thoracique, la contraction de la paroi veineuse sur son contenu sanguin joue un rôle capital dans le retour du sang au cœur. Cet effet favorable est rendu possible par la présence, sur le trajet des veines, de valvules qui se projettent dans leur lumière de telle façon qu'elles ne permettent la circulation que vers le cœur. Ces valvules orientent également le courant sanguin veineux lorsque les muscles squelettiques se contractent sur ces vaisseaux du fait du travail musculaire. Le remplissage de l'oreillette droite est ainsi accéléré et l'on sait que c'est là un facteur important de l'accroissement du débit cardiaque.

Influence de la pesanteur. — Si la pression veineuse aux pieds est plus élevée qu'aux mains, elle est loin d'atteindre le poids de la colonne de sang de un mètre environ qui s'étage entre le cœur et les veines du pied. En position verticale, la circulation veineuse des membres inférieurs est facilitée par les contractions des muscles de ces membres qui expriment les veines superficielles et profondes grâce aux valvules qui canalisent le sang vers le cœur contre les forces de gravité. C'est ce qui explique qu'il est si difficile de se tenir vertical pendant longtemps sans bouger et l'intérêt d'un exercice modéré pour maintenir une circulation normale.

BIBLIOGRAPHIE

BING J. — 1958. Le métabolisme du cœur. *La Presse Médicale*, 66-1015-1017.

BROOKS C. MC C., HOFFMANN B. F., SUCKLING E. E. et ORIAS O. — 1955. *Excitability of the heart.* Grune and Stratton éd. New York.

CHAMBERS et ZWEIFACH. — 1943. *Amer. J. Physiol.*, 139-123-128.

COURNAND et RANGES. — 1941. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 46-462.

HERLING H. E. — 1927. *Die karotissinus reflexe auf Herz und gefässe.* Steinkopff, Dresde et Leipzig.

HEYMANS C., BOUCKAERT J. J. et REGNIERS P. — 1933. *Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique.* 1 vol. Doin, Paris.

KROCH. — 1929. *The anatomy and physiology of capillaries.* Yale. Un. Press.

LABORIT H. et HUGUENARD P. — 1956. Sur certains effets myocardiques des injections intraveineuses rapides de KCl chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 150-3-513-516.

LABORIT H. et coll. — 1959. Intervention de l'anhydrase carbonique dans le mécanisme des

variations du tonus des fibres cardiaques et vasculaires isolées sous l'action du CO_2. *C. R. Soc. Biol.*, 153-10-1556-1558.

LANDIS E. M. — 1934. *Physiol. Rev.*, 15-404.

LEWIS. — 1927. *The blood vessels of the human skin and their responses.* London, Shaw and son.

The electrophysiology of the Heart (1957). *Annals of the New York Academy of Sciences.* Vol. 65. Art. 6. 653-1146.

WEIDMANN S. — 1956. *Elektrophysiologie der herzmuskelfaser.* Bern, Stuttgart, Hubert.

WILDE W. S. et O'BRIEN J. M. — 1953. The time relation between potassium (K_{42}) out flux, action potential and contraction phase of heart muscle as revealed by the effluogram. Abstr. *XIXe Congrès international de Physiologie.*

SZENT-GYORGYI A. — 1955. *General views on the chemistry of muscle contraction. Ad. cardiologyl,* S. Karger, Basel New York.

CHAPITRE VI

LA VENTILATION

Définition. — On trouve généralement dans les traités classiques de physiologie un chapitre traitant de la « Respiration » dans lequel on distingue une mécanique respiratoire et des échanges gazeux dans les poumons, puis le transport de l'oxygène par le sang et inversement celui de l'anhydride carbonique. Enfin, une respiration cellulaire généralement traitée succinctement.

Cette façon de faire, réunit sous le même titre des phénomènes aussi fondamentalement différents que la respiration cellulaire et le transport, puis l'excrétion du CO^2 ou l'absorption et le transport de l'O^2. Seuls pour nous méritent le terme de *respiration* les phénomènes cellulaires, encore que pour être exact, parmi ceux-ci même, ont seuls droit à ce titre les *phénomènes oxydatifs*. Nous lui reprochons surtout de minimiser le fait essentiel autour duquel s'organise, à notre avis, toute la physiologie, à savoir justement ces phénomènes respiratoires entendus dans leur sens restreint à la physiologie cellulaire.

Nous abandonnerons donc le terme imprécis de « Respiration » compris dans son sens classique, pour envisager sous le terme de *Ventilation* les phénomènes siégeant au niveau des poumons et aboutissant à l'excrétion du CO_2 et à l'absorption d'O_2 par le sang.

C'est, comme nous l'avons dit à maintes reprises, une étape essentielle du cheminement de l'ion H^+ dans l'organisme et sa voie d'excrétion rapide. Mais la ventilation a une double fonction vis-à-vis de l'ion H^+. D'une part, elle assure l'absorption de l'O_2 son accepteur privilégié, d'autre part elle assure l'excrétion du CO_2. Elle est donc intimement liée à la mobilisation de l'ion H^+ par le système cardio-vasculaire et à son tamponnement par la masse liquidienne extracellulaire dont le sang constitue la partie rapidement mobilisable.

Cette liaison intime est assurée par un système de régulation très sensible, qui par la sensibilité centrale et périphérique aux variations du chimisme sanguin harmonise l'activité ventilatoire et l'activité métabolique des tissus.

* * *

Le sang chargé de gaz carbonique et appauvri en oxygène, arrivant aux poumons par la voie de l'artère pulmonaire, doit en ressortir ayant abandonné une partie de son CO_2 et enrichi en O_2 pour rejoindre le cœur gauche par

la voie des veines pulmonaires et de là être distribué à tout l'organisme.

L'échange gazeux entre l'air alvéolaire et le sang est le résultat de la *circulation capillaire pulmonaire* et des *phénomènes de diffusion* à travers la paroi capillaire et la membrane alvéolaire.

Le renouvellement de l'air alvéolaire nécessite la mise en jeu de la mécanique ventilatoire. Selon M. Cara, nous diviserons celle-ci en *mécanique ventilatoire extérieure* ou extrapleurale et *mécanique ventilatoire intérieure* qui comprend tout ce qui se passe à l'intérieur des plèvres.

I. — LA MÉCANIQUE VENTILATOIRE

MÉCANIQUE VENTILATOIRE EXTÉRIEURE

Elle intéresse les phénomènes ostéo-musculaires. Nous la diviserons en mécanique squelettique et musculaire.

1° Mécanique squelettique.

La colonne vertébrale joue un rôle de cohésion à l'égard de la cage thoracique dont elle constitue l'axe. Mais c'est un axe mobile puisque les vertèbres empilées les unes sur les autres s'articulent entre elles au niveau des surfaces des apophyses articulaires, bilatérales. Elles sont voisines de l'horizontale au repos.

La direction de l'axe de rotation est importante.

— Pour les côtes supérieures, solidarisées en avant par le sternum, cet axe est oblique, les variations de diamètres sont très grandes dans le sens antéro-postérieur, faibles dans le sens transversal.

— Pour les côtes inférieures dites libres, l'axe de rotation presque antéro-postérieur permet des variations de diamètres surtout importantes dans le sens transversal.

Relations entre les mouvements du rachis et des côtes. — On comprend que les déviations du rachis modifient profondément la ventilation costale. Les déviations scoliotiques du côté de leur convexité maintiendront les côtes en position inspiratoire, limitant leur efficacité.

Les cyphoses diminuent les diamètres antéro-postérieur et transversal comme le fait l'expiration forcée.

2° Mécanique musculaire.

Classiquement on groupe les muscles ventilatoires en inspirateurs et expirateurs, les inspirateurs étant eux-mêmes divisés en principaux et accessoires selon qu'ils participent à l'inspiration calme ou à l'inspiration forcée.

Il semble préférable aujourd'hui d'adopter une classification dynamique et de diviser ces muscles en trois groupes selon la direction de leurs fibres par rapport à l'axe du rachis (Cara).

Les muscles droits, parallèles à l'axe du rachis, comprennent les muscles para-vertébraux, les grands droits de l'abdomen et les sterno-cléido-mastoïdiens.

Les muscles obliques dont les fibres sont obliques par rapport au rachis : scalènes, sous claviers, pectoraux, grands et petits dentelés, obliques de l'abdomen, intercostaux.

Les muscles transverses, aux fibres perpendiculaires à l'axe du rachis : diaphragme, et transverse de l'abdomen. Chaque groupe comprend des muscles inspirateurs et expirateurs. Ainsi, dans le groupe des transverses le diaphragme et le transverse de l'abdomen sont antagonistes. Ils forment une « seule entité fonctionnelle pour l'accomplissement d'un mouvement complexe, auquel les différentes fibres participent, soit en se contractant soit en se relâchant » (Cara).

Physiologie du groupe des droits. — Les fibres droites assurent les mouvements du rachis et indirectement ceux du sternum et des côtes. Dans les mouvements de flexion latérale du tronc, la synergie est homolatérale et il y a antagonisme entre les groupes situés de part et d'autre du plan sagittal.

Dans les mouvements de flexion-extension antéro-postérieure, il y a antagonisme entre les groupes musculaires situés de part et d'autre du plan frontal. C'est ce qui se passe dans les mouvements ventilatoires forcés : antéflexion expiratoire, extension inspiratoire.

Physiologie du groupe des obliques. — Les fibres dont le trajet s'écarte du rachis en descendant sont inspiratrices (petit dentelé postérieur et supérieur), en montant expiratrices (petit dentelé postérieur et inférieur). Le fonctionnement des intercostaux suit les mêmes lois : les intercostaux externes, inspirateurs, sont dirigés en bas et en avant, les internes, expirateurs, en bas et en arrière.

Sur les faces latérales du tronc, ces directions sont apparemment modifiées ou inversées en raison de la courbure principale des côtes, ce dont les intercostaux donnent un bon exemple.

Enfin, ces fibres obliques agissent sur le thorax quand la colonne est fixée mais peuvent aussi réaliser des mouvements de rotation et de torsion du rachis sur lui-même.

Physiologie des transverses. — Ceux-ci agissent non sur le squelette mais sur la masse des viscères abdominaux par des mécanismes de transmission hydraulique bien étudiés par l'école de Houssay (Duomarco et Rimini (1947).

— Le diaphragme et le transverse sont antagonistes.

— La contraction du transverse, le diaphragme étant relâché, fait remonter les viscères abdominaux sous la paroi costale, favorisant l'expiration.

— Alors que la contraction du diaphragme, transverse relâché, les repousse vers le bas, favorisant l'inspiration.

Ainsi se trouve réalisé le « mouvement de piston » qui fait varier considérablement le diamètre vertical du thorax.

— La masse viscérale se comporte comme une masse quasi liquide où se développent des pressions hydrostatiques.

— Celles-ci sont maximum à la partie déclive de la masse viscérale.

— Donc, variables avec la position du corps.

— Elles agissent sur le diaphragme et la paroi abdominale dont elles modifient les conditions de fonctionnement.

— Il en résulte que la ventilation des différentes régions du poumon varie selon la position du corps (debout, décubitus dorsal, ventral ou latéral) du fait de la prédominance fonctionnelle fréquente des muscles transverses dans la ventilation, surtout au repos ou pendant le sommeil naturel ou anesthésique (respiration du type abdominal).

Le diaphragme est soumis à des pressions très inégales sur chacune de ses faces.

— Dans la cavité péritonéale, la pression est proche de la pression atmosphérique, alors qu'il existe

— une forte dépression intrapleurale due à l'élasticité pulmonaire et à l'armature osseuse du thorax (Magendie). De cette inégalité de pression résulte la forme en coupole.

Enfin, la contraction simultanée du diaphragme et de la paroi abdominale ont pour résultat l'élévation de la pression abdominale (conditions dites d'effort : défécation, vomissements, parturition, lever de poids, etc...).

Synergies musculaires. — La ventilation harmonieuse résulte de la contraction synergique des fibres inspiratrices ou expiratrices, de façon simultanée et symétrique. L'expansion thoracique et abdominale détermine alors une ventilation homogène de tous les territoires pulmonaires.

Mais les rôles respectifs des obliques et des transverses ne sont pas d'égale importance chez tous les sujets et il existe des types ventilatoires à prédominance costale, abdominale. (L'enfant a généralement une ventilation de type abdominal.)

LA MÉCANIQUE VENTILATOIRE INTÉRIEURE

Les résistances.

Pendant l'inspiration. — L'air va d'une région où la pression est plus élevée vers une région où la pression est plus basse.

L'effort musculaire élargit le thorax, créant ainsi une basse pression alvéolaire de telle sorte que l'air à la pression atmosphérique gagne les alvéoles. Les forces susceptibles de s'opposer au travail musculaire inspiratoire sont :

a) La *résistance des tissus élastiques.*

b) Celle des *tissus non élastiques.*

c) Celles enfin qui *s'opposent au passage de l'air dans l'arbre trachéo-bronchique.*

a) **Les résistances élastiques.** *Notion de Compliance.* L'élasticité est la propriété qui pousse certains corps à retourner à un état de repos dont ils ont été éloignés par une force extérieure.

Certains tissus du poumon et du thorax sont élastiques. Ils sont déformés par les muscles inspirateurs à l'inspiration et tendront à la fin de celle-ci à retourner à leur état de repos. Inversement, en expiration forcée on doit vaincre l'élasticité thoracique grâce aux muscles expirateurs. Plus la force musculaire mise en jeu à l'inspiration est grande, plus l'augmentation de volume des poumons l'est aussi. Le rapport entre les variations de la capacité pulmonaire et les forces musculaires mises en jeu peut s'inscrire suivant une courbe qui mesure la « compliance » des tissus (1). Elle est définie, comme la variation de volume, en litres, par unité de la variation de pression en centimètres d'eau. On peut considérer en effet soit la pression d'insufflation nécessaire à distendre les poumons, soit la force musculaire extérieure nécessaire à réaliser la même augmentation de volume. Cette compliance peut être diminuée par de nombreuses affections. On peut en effet distinguer une *élasticité pulmonaire* et une *élasticité thoracique.* L'élasticité pulmonaire envisagée isolément, c'est-à-dire les poumons exposés à la pression atmosphérique par leur surface extérieure du fait de l'ouverture du thorax, les pousse à occuper un volume très réduit.

L'élasticité du thorax envisagée isolément, les poumons enlevés, lui donne un volume beaucoup plus grand que le précédent.

La position d'équilibre ou de repos de l'ensemble poumons-thorax sera donc intermédiaire du fait du vide pleural qui les rend solidaires l'un de l'autre. C'est la position expiratoire de repos.

Il résulte de ces faits que l'élasticité pulmonaire tend constamment à diminuer le volume de l'ensemble et les muscles inspirateurs doivent vaincre cette élasticité pour dilater le poumon, alors que dans les conditions normales, l'expiration est surtout passive.

b) **Les résistances non élastiques.** — Ce sont celles mises en jeu par les tissus qui se meuvent pendant l'inspiration, comme le gril costal, le diaphragme, le contenu abdominal. Elle est fonction de la vitesse de déplacement, donc de la rapidité de la ventilation.

c) **Les résistances au passage de l'air dans la trachée et les bronches.** — Pendant l'inspiration, la pression doit vaincre les frottements entre la colonne gazeuse et la paroi trachéo-bronchique. Cette pression résulte de la différence entre la pression atmosphérique et alvéolaire. Elle dépend de la vitesse du courant gazeux et de la résistance qu'il rencontre $\Delta p = V \times R$.

La résistance à l'écoulement gazeux dépend du nombre et du calibre des conduits trachéo-bronchiques. Les conduits étroits offrent plus de résistance que les larges. Des résistances supplémentaires peuvent être apportées par le médecin ou le physiologiste sous forme de tubes endotrachéaux trop étroits, de valves respiratoires trop lourdes, de spiromètres mal équilibrés.

(1) La compliance qui indique la facilité avec laquelle l'ensemble thoraco-pulmonaire se laisse distendre peut être considérée comme l'inverse de l' « élastance » reflet de la facilité avec laquelle il revient à sa position de repos.

La vitesse et la nature du courant gazeux ont aussi leur importance. Pour un écoulement *laminaire* la pression est proportionnelle au volume et dépend de la viscosité. Il est régi par la loi de Poiseuille. Pour un écoulement *turbulent* il est proportionnel au carré du volume et en relation avec la densité du gaz et indépendant de la viscosité. Mais l'arbre trachéo-bronchique possède un nombre considérable de ramifications et l'on peut considérer que l'écoulement s'y fait de façon turbulente, surtout s'il existe des irrégularités de calibre dues à des mucosités, des exsudats, des tumeurs, des corps étrangers ou un spasme glottique. Si l'on donne alors à respirer un mélange de 80 % d'hélium et 20 % d'O_2 la résistance diminuera car la densité de ce mélange est faible.

Pendant l'expiration. — **Les forces élastiques.** — Pendant l'inspiration la contraction des muscles inspiratoires emmagasine de l'énergie potentielle dans les tissus élastiques du thorax et des poumons. Au moment de leur relaxation, ces tissus élastiques reviennent à leur position initiale avec une force qui dépend de la distension à laquelle ils avaient été soumis à la fin de l'inspiration. Si la résistance aérienne et celle des tissus non élastiques sont négligeables, le retour se fait rapidement et l'expiration est absolument passive. Le tout se réalise en trois secondes dans ces conditions. Sinon, l'expiration est prolongée et si elle est complètement passive elle est incomplète. Mais le sujet peut expirer activement.

Les résistances des tissus non élastiques. — Plus grande est l'énergie élastique perdue pour lutter contre la résistance des tissus non élastiques, moins il en reste d'utilisable pour vaincre les résistances dues aux gaz dans les conduits trachéo-bronchiques. Il s'ensuit que l'expiration est ralentie.

Les résistances aux mouvements des gaz dans l'arbre trachéo-bronchique. — Une des caractéristiques des lésions pulmonaires est de prolonger l'expiration. Cependant, les résistances aériennes sont égales à l'inspiration et à l'expiration. C'est sans doute parce que les bronchioles deviennent plus larges, mais aussi plus longues, à l'inspiration, et plus étroites, mais aussi plus courtes, à l'expiration. Cependant, les résistances aériennes augmentent à la fin d'une expiration forcée chez le sujet normal. En effet, une pression intrapleurale positive apparaît alors parce que la cage thoracique diminue plus vite de volume que les poumons, surtout s'il existe une obstruction bronchique. Les alvéoles ont parfois aussi perdu en partie leur élasticité et se vident de façon désordonnée.

Pression négative intrapleurale.

Nous avons vu que l'élasticité pulmonaire étant plus grande que l'élasticité thoracique, il en résulte que si l'on introduit dans la cavité virtuelle qui sépare les deux plèvres un trocart relié à un manomètre on enregistre une pression inférieure à la pression atmosphérique, nommée à tort vide pleural. Cette pression négative est donc due au fait que les parois thoraciques s'opposent à l'élasticité pulmonaire. La valeur de cette pression varie suivant que le poumon est en expiration (5 à 8 mm de Hg, soit 70 à 110 mm d'H_2O) ou en inspiration (10 à 15 mm de Hg soit 135 à 200 mm d'H_2O).

Pneumothorax. — Si de l'air est introduit dans la cavité pleurale, le poumon se rétracte provoquant des perturbations ventilatoires et circulatoires. Les organes du médiastin sont attirés vers le côté sain par l'élasticité du poumon sain et la coupole diaphragmatique s'affaisse car elle n'est plus maintenue par la traction élastique du poumon maintenant collabé.

Répercussion circulatoire des mouvements thoraciques.

La pression négative à l'intérieur du thorax facilite le remplissage des gros troncs veineux, surtout pendant l'inspiration. Elle facilite aussi la dilatation de tous les vaisseaux pulmonaires, en particulier des capillaires. Il existe donc une réelle harmonie fonctionnelle à l'état normal puisque, quand les poumons contiennent le plus d'air en fin d'inspiration, ils contiennent aussi le plus de sang. Inversement, si la pression négative intrathoracique diminue (expiration forcée) on constate une gêne à la circulation pulmonaire.

II. — ÉTUDES STATIQUE ET DYNAMIQUE DE LA VENTILATION. LES VOLUMES PULMONAIRES

La mécanique ventilatoire que nous venons d'envisager permet à l'air de pénétrer dans les voies respiratoires jusqu'aux alvéoles de façon à permettre la *ventilation.*

Les volumes pulmonaires.

Un groupe de physiologistes américains réunis en 1950 a fixé les termes usuels pour éviter les confusions dues aux noms multiples antérieurement employés.

En ce qui concerne :

Les volumes. — Il en existe quatre (*Fig.* 65).

— Le volume courant est constitué pendant la respiration normale par l'air qui rentre et sort, soit 500 ml environ.

— Le volume de réserve inspiratoire (antérieurement appelé air complémentaire) est le volume maximum de gaz qui peut être encore inspiré en fin d'une inspiration normale.

— Le volume de réserve expiratoire (anciennement air de réserve ou supplémentaire) est le volume maximum de gaz qui peut être encore expiré à la fin d'une expiration normale.

— Le volume résiduel est le volume de gaz restant dans les poumons à la fin d'une expiration maxima.

Les capacités. — Il en existe quatre dont chacune comprend deux volumes ou plus.

— La capacité totale est la quantité de gaz contenue dans le poumon à la fin d'une inspiration maxima.

— La capacité vitale est le volume maximum de gaz pouvant être expulsé des poumons par une expiration forcée après une inspiration forcée.

— La capacité inspiratoire est le volume maximum de gaz qui peut être inspiré à partir de l'état de repos expiratoire. Même dans un groupe homogène les déviations standard montrent qu'il existe des variations considérables dans les valeurs dites normales de ces différentes divisions.

La capacité vitale. — Elle peut être mesurée directement avec un spiromètre. On demande au sujet d'inspirer au maximum et d'expirer au maximum sans imposer un temps. On peut dire approximativement que la capacité inspiratoire normale est 75 % de la capacité vitale et le volume expiratoire de réserve 25 % de celle-ci.

Les causes limitant l'expansion thoracique, celles limitant la descente du

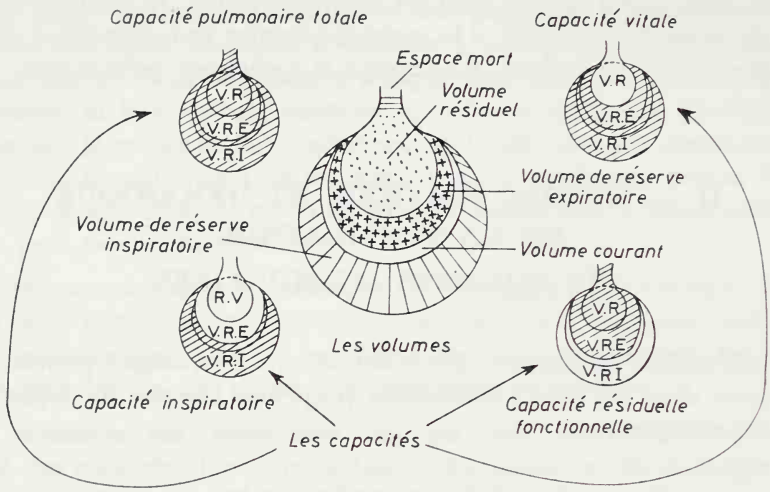


FIG. 65. — *Volumes et capacités pulmonaires* (d'après JULIUS, H. COMROE Jr. et coll. in « *The Lung* »).

diaphragme, celles enfin limitant l'expansion des poumons eux-mêmes, réduisent la capacité vitale. Mais il faut se souvenir qu'une capacité vitale normale ne signifie pas que la fonction ventilatoire est normale. C'est le cas pour l'emphysémateux par exemple ou pour les sujets ayant une diffusion perturbée.

Le volume résiduel et la capacité fonctionnelle résiduelle. — Le volume résiduel est le seul des quatre volumes pulmonaires qui ne peut être mesuré au spiromètre et doit être déterminé par des méthodes indirectes.

On peut utiliser la méthode en CIRCUIT OUVERT.

Le volume de gaz résiduel est inconnu. Mais on sait que quand on respire de l'air, cet air contient 80 % d'azote. Si l'on peut déterminer la quantité de N_2 présent dans les poumons on peut en déduire la quantité d'air résiduel. On fait donc inspirer au sujet de l'oxygène pur et il expire dans un spiromètre, cela pendant deux à sept minutes. On dose ensuite dans le spiromètre la quantité de N_2. Supposons que la concentration en N_2 trouvée soit de 5 %, le volume du spiromètre 40 litres, il y avait 2 litres de N_2 dans les poumons, soit 80 % du volume résiduel total qui est ainsi de 2 litres 500.

En circuit fermé on fait respirer au sujet un mélange en proportions connues d'un gaz inerte, N_2 ou Hélium. Quand l'équilibre est obtenu, la même concentration existe dans le poumon et le circuit fermé, dont on peut déduire le volume de gaz initial contenu dans le poumon.

Il est évident que pour mesurer le *volume résiduel* il faut commencer le test à la fin d'une *expiration complète*. Si la mesure est faite en *inspiration forcée* c'est la capacité vitale qui est mesurée.

En pratique, on mesure la capacité fonctionnelle résiduelle (quantité de gaz contenue dans les poumons à la fin d'une expiration normale) puis on mesure le volume de réserve expiratoire et en le soustrayant du précédent on connaît le volume résiduel. Cela parce que l'état de repos expiratoire est plus constant que celui d'expiration ou d'inspiration forcée.

L'augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle est due à l'emphysème ou à l'obstruction partielle des voies respiratoires (asthme) ou est conséquence compensatrice d'une exérèse pulmonaire ou d'une déformation thoracique.

Mais une bonne ventilation est plus importante que le volume alvéolaire. L'oxygénation du sang exige que la pO_2 alvéolaire soit maintenue à 100 mm Hg et cela dépend uniquement de la quantité d'O_2 apportée aux alvéoles en remplacement de celui pris par le sang dans une minute, quelle que soit la capacité résiduelle fonctionnelle.

Cependant, dans le cas où celle-ci est élevée, elle agira comme un tampon à l'égard des larges fluctuations dans les concentrations alvéolaires en O_2 et CO_2. Un accroissement de la capacité résiduelle fonctionnelle est également un ennui parce qu'elle élargit le thorax et limite ainsi la capacité inspiratoire.

L'augmentation du volume résiduel indique que les poumons sont encore distendus, même après un effort expiratoire maximum.

Le volume résiduel est 20 à 35 % environ de la capacité pulmonaire totale.

La capacité pulmonaire totale.

Elle est généralement mesurée en ajoutant la capacité inspiratoire à la capacité résiduelle fonctionnelle. On peut l'estimer plus simplement en divisant la capacité vitale par 0,8 pour les sujets de 15 à 34 ans, par 0,75 entre 35 et 49 ans, et 0,65 au-dessus de 50 ans.

Une capacité pulmonaire totale normale ou augmentée ne signifie pas non plus que la ventilation est normale, ni que la surface pulmonaire totale de diffusion est normale dans son étendue ou dans ses propriétés spécifiques.

La fréquence respiratoire.

Elle est en moyenne de 11 à 14 respirations par minute dans les conditions du métabolisme de base. Les perturbations sont utiles à identifier en clinique et permettent d'orienter l'examen vers les désordres biologiques ou pulmonaires fournissant des indications intéressantes sur la ventilation alvéolaire.

Le volume courant.

C'est le volume de gaz entrant dans les voies respiratoires ou en sortant avec chaque mouvement respiratoire normal. De nombreux appareils permettent d'en faire la mesure. Un appareil de mesure du métabolisme basal en circuit fermé peut être utilisé mais il vaut mieux alors remplir la cloche avec de l'air qu'avec de l'O_2 car ce dernier chez un sujet hypoxique peut diminuer le volume courant et la fréquence. Cet appareil, rempli d'air, peut, même en circuit fermé, être utilisé avec rebreathing pour quelques mouvements respiratoires sans qu'apparaisse d'anoxie ou de rétention gênante de CO_2. Un système de valves peut aussi séparer le circuit inspiratoire de l'expiratoire.

Le volume courant moyen, pour l'adulte sain, est de 500 à 600 ml. De grosses variations peuvent pourtant se rencontrer. Considéré isolément il ne représente pas la ventilation alvéolaire. C'est pourquoi nous sommes conduits à étudier :

L'espace mort anatomique et physiologique.

L'ANATOMIQUE est le volume des conduits qui, du nez et de la bouche, conduisent les gaz respiratoires jusqu'aux alvéoles. Il est appelé « mort » parce que dans cet espace aucun échange rapide de CO_2 et d'O_2 ne survient entre le sang et les gaz inhalés. Les gaz entrant dans cet espace à l'inspiration n'arrivent pas au contact des capillaires alvéolaires et ne participent pas à l'artérialisation du sang veineux.

LE PHYSIOLOGIQUE comprend l'anatomique auquel s'ajoutent :

1° Le volume des gaz inspirés et ventilant les alvéoles qui n'ont pas de circulation capillaire et

2° Le volume des gaz inspirés ventilant des alvéoles de façon exagérée par rapport à la circulation capillaire de ces alvéoles.

Ces deux volumes additionnels ne sont à envisager qu'en physiopathologie. Chez le sujet sain, les espaces morts anatomiques et physiologiques sont identiques.

LA MESURE de l'espace mort anatomique est basée sur l'équation de Bohr qui précise que le gaz expiré est un mélange des gaz de l'espace mort et des alvéoles. Si deux de ces volumes sont connus (du gaz des alvéoles et du gaz expiré), le troisième, celui de l'espace mort, peut être calculé. Mais il n'est pas simple de recueillir un échantillon de gaz alvéolaire. On peut cependant parvenir à calculer le volume de l'espace mort de façon précise avec un analyseur de gaz continu qui permet une évaluation de la ventilation alvéolaire. On peut aussi analyser le contenu en CO_2 du gaz recueilli en fin d'expiration, qui est un échantillon du gaz alvéolaire, et celui de l'air total expiré. On connaît le volume de ce dernier. Par exemple :

Volume d'air expiré : 485 ml. CO_2 de l'air expiré : 4 %. CO_2 de l'air en queue d'expiration (air alvéolaire) : 6 %. L'air alvéolaire expiré est ainsi : $485 \times \frac{4}{6} = 323$ ml.

L'espace mort est de : 485 — 323 = 162 ml.

La ventilation de l'espace mort dépend de la *fréquence respiratoire*. Pour une ventilation globale par exemple de 6 litres/minute et pour un espace mort de 150 ml, si la fréquence ventilatoire est de 30 à la minute, la ventilation de l'espace mort sera de :

$$Vem = 0{,}150 \times 30 = 4{,}5 \text{ litres/mn}$$

soit 70 % de la ventilation globale.

Si la fréquence ventilatoire est de 15 à la minute on aura

$$Vem = 0{,}150 \times 15 = 2{,}250 \text{ litres/mn, soit } 37{,}5\ \%.$$

de la ventilation globale.

Volume respiratoire minute et ventilation alvéolaire.

Connaissant la fréquence, le volume courant, l'espace mort, il est possible de calculer le volume respiratoire minute et la ventilation alvéolaire. La figure 66 montre trois types de respiration différents : en A/ : rapide et superficielle — en B/ : normale — en C/ : lente et profonde. Dans les trois cas le volume/minute est le même : 8 litres/mn. Cependant, la ventilation alvéolaire peut varier de 3,200 litres en A/ à 6,800 litres en C. On voit donc que ce qui est essentiel c'est l'air pénétrant effectivement dans les alvéoles et non pas le volume total de l'air entrant dans les voies aériennes supérieures. Ventilation de repos = volume courant × fréquence et ventilation alvéolaire = (vol. courant — espace mort) × fréquence.

C'est aux travaux de Krogh, de Barcroft, Haldane, et plus récemment de Rossier et Mean, que la notion de ventilation alvéolaire doit d'avoir été précisée.

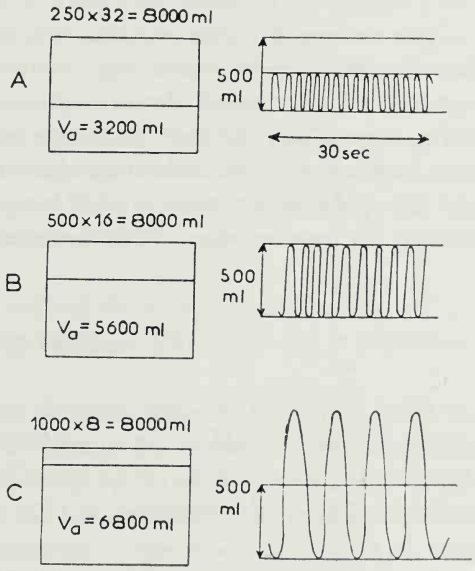


Fig. 66.
Volume courant × fréquence = volume minute.
(Volume courant-espace mort) × fréquence = Ventilation alvéolaire (Va) (d'après J. H. Comroe Jr. et coll. in « *The Lung* »).

On peut calculer la ventilation alvéolaire à partir de la mesure du volume courant et de l'espace mort anatomique. Il faut, pour que ce soit valable, que les espaces morts anatomiques et physiologiques soient identiques et que d'autre part le volume courant soit suffisant pour nettoyer l'espace mort. S'il est égal à ce dernier cependant, il y a toujours un peu de l'air inspiré qui atteint les alvéoles, alors que l'on pourrait croire normalement que la ventilation alvéolaire est nulle.

On peut également la calculer à partir de l'équation :

$$\text{Ventilation alvéolaire (ml)} = \frac{\text{Volume de } CO_2 \text{ expiré (ml/mn)} \times 100}{\%\text{ de } CO_2 \text{ dans le gaz alvéolaire}}$$

On peut donc définir la ventilation alvéolaire, le volume de gaz frais qui pénètre par minute dans les alvéoles (ou de gaz vicié qui en sort par minute).

Hypo- et Hyperventilation.

Une hypoventilation avec de l'air conduit à l'anoxémie, à une rétention de CO_2 et une acidose respiratoire. Une hypoventilation avec de l'oxygène aboutit au même résultat sans anoxémie. Une hyperventilation avec de l'air provoque une alcalose respiratoire en éliminant le CO_2, mais agit peu sur l'oxygénation du sang.

Distribution alvéolaire non uniforme des gaz inspirés.

Les causes de cette distribution anarchique des gaz inspirés sont nombreuses. Peuvent la provoquer : soit un changement régional de l'élasticité, soit un rétrécissement de la lumière bronchique également régional, soit enfin un trouble localisé de l'expansion pulmonaire. Ces perturbations, le plus souvent, sont secondaires à des lésions aiguës ou chroniques. Cependant, ces faits peuvent se retrouver sur le sujet sain suivant qu'il occupe la position debout ou couchée sur le dos ou latéralement.

La notion de « mixique ».

Cara a proposé récemment ce terme pour désigner les modalités de renouvellement, de mélange, de distribution de l'air intrapulmonaire au niveau des alvéoles. Grehant, qui s'occupa le premier de cette question, avait indiqué un « coefficient de ventilation ». On préfère actuellement considérer, d'une part la ventilation alvéolaire (volume courant-volume espace mort) × fréquence et de l'autre la capacité résiduelle fonctionnelle. Le temps de « mixique » est donné par le rapport :

$$\text{temps de mixique} = \frac{\text{Capacité résiduelle fonctionnelle}}{\text{Ventilation alvéolaire.}}$$

Cara a étudié le phénomène grâce à un schéma de poumon mono-alvéolaire et constaté que, dans ce cas, la courbe représentative du mélange alvéolaire est une exponentielle. Il ne peut en être absolument de même chez l'homme. Mais en pratique cette notion est intéressante car un allongement du temps de mixique est le test d'une insuffisance de la ventilation interne. Dans l'emphysème par exemple, il atteint parfois 10 à 12 minutes. D'autre

part, l'étude de la mixique est venue confirmer dans certains cas la distribution alvéolaire non homogène des gaz inspirés, montrant que certains espaces étaient mal ventilés.

Enfin, le rôle de la circulation dans les phénomènes de mixique est également important. A chaque systole, l'ondée sanguine pulsée dans le poumon expulse une petite quantité d'air des alvéoles. L'inverse se produit à la diastole et l'ensemble réalise la petite respiration cardiaque. Celle-ci ne peut, du fait de l'espace mort, assumer une ventilation alvéolaire efficace, mais facilite beaucoup la mixique.

III. — LA DIFFUSION

Même si la ventilation est normale, même si les rapports entre la ventilation et la circulation capillaire (rapport ventilation/perfusion) sont normaux (nous les étudierons prochainement), l'anoxie peut encore survenir si une barrière anormale s'oppose au passage de l'O_2 du gaz alvéolaire au sang des capillaires pulmonaires.

Le passage des gaz de l'air alvéolaire à travers les tissus est le résultat d'un processus de diffusion. En effet, les molécules de O_2 se déplacent d'une région où sa pression partielle est élevée vers une autre où sa pression partielle est plus basse (voir page 24 les lois physiques réglant la diffusion des gaz).

Les pressions partielles sont en effet soumises aux lois de Henry et de Dalton, lois strictement physiques, qui excluent toute action chimique. Le processus chimique par lequel l'O_2 se fixe sur l'Hb ne nous regarde donc pas ici.

Entre le gaz alvéolaire et le globule rouge l'O_2 devra traverser :

— La membrane alvéolaire.

— Le liquide interstitiel qui sépare celle-ci de la paroi capillaire.

— La paroi capillaire, c'est-à-dire la cellule endothéliale qui le constitue.

— Le plasma.

Les différences de pressions partielles des gaz dans ces différents milieux, réglant leur déplacement, seront exprimées en mm de Hg. A l'état normal, chez l'homme, les pressions partielles d'oxygène et de gaz carbonique sont les suivantes, selon que les échantillons sont prélevés sur du sang artérialisé ou du sang veineux mêlé :

Pp. en mm de Hg. . .	O^2	CO^2
Sang artériel	100	40
Sang veineux mêlé. . .	30 à 40	46
Air alvéolaire.	100 à 110	40

Dans l'air alvéolaire, les pressions partielles sont sensiblement les mêmes que dans le sang artérialisé. Mais ces chiffres peuvent varier, en particulier les valeurs des pressions d'O_2, avec la pression barométrique. En altitude, les

pressions d'O_2 tombent à des valeurs basses, alors que les chiffres de CO_2 sont beaucoup plus stables.

La pO_2 alvéolaire normale étant de 100 à 110 mm de Hg, il y a, à l'extrémité artérielle du capillaire où le sang « noir » n'est pas encore modifié, une différence de pressions partielles de 100 — 40 = 60 mm de Hg. En traversant le capillaire, le sang se charge d'oxygène et cette différence de pression partielle diminue jusqu'à la terminaison veineuse du capillaire, où le sang est alors en équilibre avec l'air alvéolaire. Les phénomènes de diffusion pour l'O_2 vont donc décroître de l'extrémité artérielle à l'extrémité veineuse du capillaire où ils sont nuls. Un processus semblable existe pour le CO_2.

La diffusion étant représentée par le déplacement d'un volume gazeux dans un temps donné, correspond à un débit. Ce dernier dépend, nous l'avons dit, des différences de pressions partielles de part et d'autre de la couche de tissus à traverser. Mais il dépend également de la facilité avec laquelle ces tissus se laisseront traverser, autrement dit de la *capacité de diffusion*, de ce que nous conviendrons d'appeler la membrane alvéolo-capillaire et qui comprend les différents éléments énumérés plus haut. Cette capacité de diffusion est influencée par :

a) La surface de diffusion. — Une diminution du nombre des capillaires ouverts ou de ceux en contact avec des alvéoles en fonction conduit à une diminution de la capacité de diffusion. Inversement, l'augmentation du nombre des capillaires ouverts ou du volume de sang qui les perfuse (comme on le voit dans l'exercice musculaire) augmente cette capacité. Il faut insister sur ce fait que ce n'est pas la surface, soit des capillaires, soit des alvéoles, qui nous intéresse, mais bien la surface des *alvéoles en fonction en contact avec celle des capillaires en fonction*. Chez l'homme elle a été estimée à 90 mètres carrés ou 50 fois la surface totale du corps.

b) L'épaisseur de la membrane. — Celle-ci peut augmenter dans différentes conditions. Le liquide interstitiel entre membrane alvéolaire et paroi capillaire peut être considérablement accru par l'œdème pulmonaire par exemple. La fibrose pulmonaire ou la sclérose vasculaire pulmonaire peuvent épaissir la paroi des alvéoles et des capillaires, augmenter le temps de diffusion donc diminuer la capacité de diffusion.

c) Un facteur propre aux tissus. — Puisqu'un gaz comme O_2 passe de l'état gazeux à l'état dissous à la surface de la membrane pulmonaire, sa *solubilité* dans la membrane doit influencer la diffusion. La solubilité du CO_2 dans cette membrane est 24 fois plus grande que celle de l'O_2. Ainsi, il se pose rarement un problème de diffusion pour CO_2, excepté chez les patients atteints d'insuffisance pulmonaire sévère qui peuvent par ailleurs bénéficier de l'oxygénothérapie.

Les parois capillaires des malades atteints de béryliose, même d'épaisseur égale à celles des individus sains, diminuent la capacité de diffusion.

Mesure de la capacité de diffusion. — On mesure la capacité de diffusion D en faisant le rapport du volume de gaz transporté de l'alvéole au sang dans l'unité de temps, par la différence des pressions alvéolaires et capillaires de ce gaz.

$$D = \frac{\text{Vol. de gaz diffusé/unité de temps}}{\text{P. alvéolaire} - \text{P. capillaire du gaz}}.$$

Avec la méthode au CO, la pression capillaire est négligeable du fait de la très grande affinité du CO pour l'Hb. Puisqu'il n'y a donc pas de contre-pression on peut écrire :

$$D = \frac{\text{Vol. de gaz diffusé par unité de temps}}{\text{Pression alvéolaire du gaz}}.$$

On peut procéder de deux façons, soit que la mesure se fasse sur une seule respiration, soit qu'elle se fasse en régime stable. Les valeurs trouvées chez les sujets normaux au repos sont pour la première méthode de 15 à 40 ml de CO par minute et par mm de Hg, pour la seconde de 10 à 30 ml CO/mn/mm de Hg.

IV. — LE RAPPORT VENTILATION-PERFUSION

La circulation pulmonaire a souvent été négligée dans l'étude de la fonction pulmonaire du fait des difficultés de son étude. Pourtant, il est aussi important de connaître le volume et la distribution du flot capillaire pulmonaire que ceux de la ventilation alvéolaire.

Les pressions dans la circulation pulmonaire. — Les pressions dans l'artère pulmonaire et le ventricule droit n'augmentent pas chez le sujet normal, même quand le débit augmente considérablement du fait de l'exercice. Plusieurs raisons peuvent être invoquées pour expliquer la diminution nécessaire de la résistance vasculaire pulmonaire dans ce cas :

— soit l'élargissement du système vasculaire;

— soit l'ouverture à la circulation de vaisseaux habituellement non fonctionnels;

— soit la combinaison des deux mécanismes.

Ces faits suggèrent que le lit vasculaire pulmonaire peut être réduit à la moitié de sa valeur normale sans augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire si le sujet est au repos et si le lit vasculaire restant est capable de se dilater. Chez un sujet jeune la pneumonectomie ne doit pas aboutir immédiatement à une insuffisance ventriculaire droite.

Par contre, la résistance vasculaire pulmonaire peut être augmentée par des affections pulmonaires qui compriment ou oblitèrent la circulation pulmonaire (artérite, thrombose, sclérose et embolies). Dans ce cas, les pressions ventriculaire droite et pulmonaire peuvent être augmentées même au repos et l'insuffisance ventriculaire peut apparaître.

La mesure de la pression artérielle pulmonaire donne donc des renseignements précieux sur la résistance vasculaire pulmonaire.

Distribution du sang dans les capillaires pulmonaires. — Imaginons d'abord que la ventilation alvéolaire est entièrement homogène, que la circulation capillaire pulmonaire l'est également, enfin qu'il n'y a pas non plus de gêne à la diffusion. La seule variable est alors le volume de sang et d'air délivré dans chaque partie des poumons.

Pour mesurer le rapport ventilation/perfusion on doit connaître la concentration d'O_2 dans l'air inspiré et les gaz alvéolaires et la concentration d'O_2 dans le sang veineux mêlé et dans le sang des veines pulmonaires. Chez l'homme normal au repos il est de 0,8 pour le poumon dans son ensemble. En effet, la ventilation alvéolaire est de 4 litres/mn environ et le débit sanguin pulmonaire de 5 litres/mn soit $\frac{4}{5} = 0{,}8$. Prenons un exemple extrême maintenant. Supposons un malade ayant dans un poumon une ventilation alvéolaire entièrement normale mais pas de perfusion capillaire, et l'inverse dans l'autre poumon. Il mourrait rapidement d'asphyxie. Entre le cas normal et ce dernier cas, de nombreux intermédiaires peuvent se voir. Il est donc important de comprendre la signification du rapport ventilation/perfusion, car si la ventilation alvéolaire globale est normale, si le débit pulmonaire global est normal, en l'absence de troubles de la diffusion l'anoxémie peut survenir si le rapport ventilation/perfusion n'est pas le même dans toutes les parties des poumons.

Dans le cas idéal, *chaque alvéole* possède un rapport de 0,8 et le sang est parfaitement artérialisé.

Facteurs perturbant le rapport ventilation/perfusion dans les poumons. — Ce sont tout d'abord les causes entraînant une *ventilation alvéolaire non homogène* et que nous avons énumérées plus haut (voir p. 278). Même les poumons normaux n'ont pas une ventilation alvéolaire parfaitement homogène et il existe pratiquement une ventilation non uniforme chez tous les sujets sains.

— Ce sont celles entraînant une *distribution sanguine capillaire non homogène dans les poumons.* Même chez le sujet sain un changement de posture provoque de telles variations de distribution du fait des forces de pesanteur. Mais ils peuvent aussi survenir du fait de shunts vasculaires, d'embolies ou d'occlusions de branches de l'artère pulmonaire, du fait de la réduction régionale du lit vasculaire par l'emphysème, par le pneumothorax, les compressions pulmonaires par des tumeurs, dans l'insuffisance cardiaque ou les congestions pulmonaires. Mais les territoires bien ventilés sont normalement bien irrigués et inversement un air alvéolaire pauvre en O_2 et riche en CO_2 provoque une vaso-constriction locale, et une moins bonne irrigation à ce niveau. C'est le réflexe de Von Euler.

On comprend que le physiologiste qui mesure seulement l'uniformité de la ventilation alvéolaire risque d'ignorer de telles perturbations. En physiopathologie, les variations du tonus bronchiolaire ont également un retentissement circulatoire. Il semble que souvent, en cas d'augmentation de la résistance dans le système vasculaire pulmonaire, une certaine suppléance survienne grâce à des anastomoses avec la circulation bronchique.

Conséquences sur la composition du sang artériel. — Il est bien connu qu'il existe une différence entre le CO_2 alvéolaire et artériel en cas de troubles de la diffusion ou de shunt artério-veineux congénitaux. Il est

moins connu que des variations du rapport ventilation/perfusion peuvent amener également à des différences entre la pO_2 artérielle et alvéolaire et c'est pourtant un cas fréquent.

En fait d'ailleurs, il n'existe pas de différence entre la pO_2 alvéolaire et la pO_2 du sang arrivant à l'extrémité veineuse du capillaire pulmonaire pour une alvéole isolée et ses capillaires, comme il pourrait en exister chez le sujet présentant un trouble de la diffusion. Ce qui existe dans ce cas, c'est une différence des pO_2 artérielle et alvéolaire pour le gaz alvéolaire mixé et pour le sang capillaire également mélangé.

V. — RÉGULATION DE LA VENTILATION

Chaque mouvement ventilatoire met en jeu une activité coordonnée d'un certain nombre de muscles qui gouvernent la profondeur et la fréquence de l'inspiration. Chacun de ces mouvements est lui-même réglé de telle sorte que la ventilation soit capable de conserver la composition des gaz alvéolaires à une certaine valeur constante.

Chaque mouvement inspiratoire implique l'existence d'une décharge d'influx le long de certains nerfs, tels que le facial, qui mobilise les ailes du nez, que le vague pour les muscles du larynx, les nerfs se rendant aux muscles de la nuque, les phréniques qui commandent le diaphragme, les nerfs thoraciques qui commandent aux muscles intercostaux, etc.... Ces nerfs proviennent de neurones moteurs situés à des niveaux variés dans la moelle. L'activité de tous ces groupements cellulaires doit donc être coordonnée. Enfin, il est essentiel d'avoir présent à l'esprit que seule l'inspiration est active à l'état normal, que le retour à la position de repos expiratoire est passive et résulte seulement de l'inhibition du processus inspiratoire. Seule l'expiration active réclame la mise en jeu des muscles expirateurs.

Les centres ventilatoires. — La coordination est effectuée par la soumission de neurones moteurs au contrôle de neurones spécialisés situés dans le système nerveux central, qui réagissent eux-mêmes aux influx qu'ils reçoivent des poumons et de régions variées du corps et qui sont également sensibles aux variations de la composition du sang qui circule dans leurs vaisseaux. Ce sont les centres ventilatoires (ou respiratoires). Si l'on sectionne la moelle au-dessous de la septième paire cervicale, l'action ventilatoire des intercostaux et des muscles abdominaux s'arrête; celle du diaphragme et des autres muscles innervés par des nerfs quittant la moelle au-dessus de la section persiste. Alors qu'elle disparaît si la section siège au niveau de la première ou deuxième paire cervicale. Une section passant par le cerveau moyen laisse la ventilation pratiquement intacte, et il faut atteindre le bord antérieur de la protubérance pour provoquer des troubles. On peut en conclure que les neurones moteurs de la moelle sont sous la dépendance d'influx qui contrôlent leur activité et qui ont leur origine dans le bulbe.

Depuis Legallois et Flourens ces centres ventilatoires ont été reconnus

siéger dans la pointe du calamus scriptorius. Ces centres sont bilatéraux, chaque côté présidant plus spécialement au fonctionnement des muscles homolatéraux. Une section longitudinale du bulbe ne supprime donc pas les mouvements ventilatoires. Ils siègent dans la formation réticulée bulbaire et sont en connection étroite avec les noyaux des pneumogastriques.

Il paraît exister un centre inspiratoire et un centre expiratoire plus ou moins distincts. Les neurones de ces centres, bien qu'en connection étroite

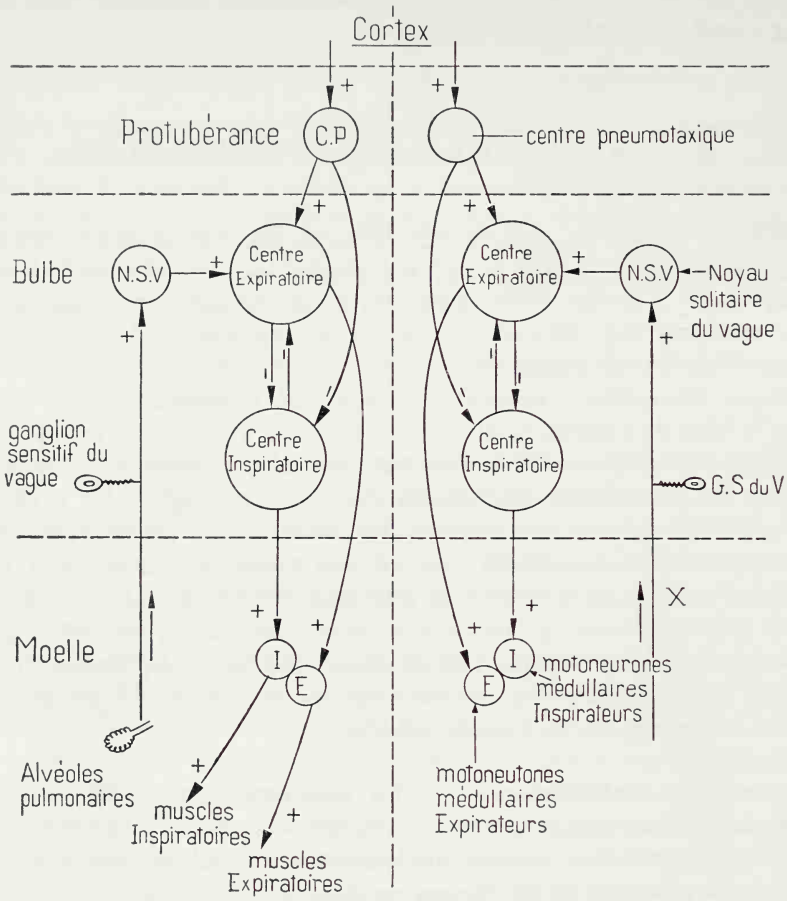


Fig. 67.

et même partiellement entremêlés, sont cependant plus postérieurs et plus céphaliques pour les neurones expiratoires, plus centraux et plus bas situés pour les neurones inspiratoires (*Fig.* 67).

Les neurones sont en interconnection étroite et l'excitation d'une région restreinte diffuse immédiatement à l'ensemble. Cependant l'excitation du centre inspiratoire provoque l'inhibition du centre expiratoire.

Suivant Pitts, l'activité des centres ventilatoires dépend de quatre types de facteurs :

— une activité propre automatique de ces centres;

— un système inhibiteur vagal;

— un système inhibiteur mésencéphalique;

— d'autres systèmes inhibiteurs ou excitateurs (zones vaso-sensibles, peau, etc...).

Le système inhibiteur mésencéphalique a été appelé par Lumsden « centre pneumotaxique ».

Les mouvements ventilatoires peuvent être influencés par la volonté et sont donc sous la dépendance du cortex. Mais cette dépendance est relative et l'apnée volontaire ne peut provoquer la mort par asphyxie. Les émotions violentes modifient le rythme ventilatoire. Mais la ventilation persiste pendant le sommeil, l'anesthésie et après décortication.

Automaticité des centres ventilatoires. — Les centres ventilatoires peuvent être affectés par les variations du chimisme sanguin ou par voie réflexe, mais leur activité rythmique dépend des métabolismes de leurs propres cellules. Ils continuent à fonctionner rythmiquement même complètement isolés. Il semble logique d'admettre que cette automaticité est la conséquence de l'autorégulation du fonctionnement cellulaire (voir p. 124). Cependant, si l'on sépare les centres bulbaires du centre pneumotaxique et si l'on sectionne les vagues, on provoque l'apnée en *inspiration.* Ce fait est dû à l'activité tonique du centre inspiratoire sensible au CO_2 sanguin. En effet, si par une hyperventilation artificielle on abaisse le taux de ce dernier, l'apnée inspiratoire ne se produit pas.

Le pneumogastrique est surtout en connection avec les neurones expiratoires et ce fait explique l'alternance entre l'inspiration et l'expiration (*Fig.* 67).

Les centres ventilatoires répondent à tout stimulus par des décharges rythmiques. Les centres inspiratoires et expiratoires fonctionnent alternativement. Si les influx qui passent dans le phrénique sont enregistrés, il apparaît à chaque inspiration une série d'influx propagés. Cela veut dire que les neurones inspiratoires ont atteint un niveau de polarisation tel qu'une série d'influx rythmiques peut y prendre naissance.

La stimulation vagale peut interrompre ces influx moteurs.

Régulation nerveuse de la ventilation. Nerfs afférents. — Bien que la sensibilité propre des centres ventilatoires au CO_2 soit, comme nous le verrons, le facteur principal de la ventilation, le fonctionnement de ces centres est profondément influencé par les influx arrivant aux centres par la voie des pneumogastriques et des nerfs des sinus carotidiens. D'autres voies sensitives peuvent aussi, dans certains cas, les influencer. Si l'on sectionne les deux vagues, la ventilation devient plus lente et plus ample. Si l'on excite le bout central par des stimuli faibles et à rythme lent (30/sec. p. ex.) il en résulte une augmentation des mouvements inspiratoires. Avec des stimuli plus fréquents (250/sec. p. ex.) le tonus expiratoire augmente ou même une apnée expiratoire survient, puisque le vague est surtout en rapport avec les neurones expiratoires.

L'expiration peut également survenir par l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur qui provoque d'abord une inhibition inspiratoire et ensuite une expiration forcée. Ce nerf envoie des fibres sensitives à la muqueuse glottique et l'irritation de celle-ci provoque la toux.

Réflexe d'Hering-Breuer. — L'autorégulation du rythme respiratoire est réflexe. Elle est due à des incitations qui naissent dans le poumon et cheminent dans les vagues vers les centres ventilatoires. Ce réflexe fut découvert par Hering et Breuer en 1869.

La distension pulmonaire (inspiratoire) spontanée ou passive, produit une excitation nerveuse centripète qui arrive aux centres ventilatoires et provoque une expiration. A son tour, la rétraction du poumon (expiration) fait naître une excitation inspiratoire. Les neurones qui servent d'intermédiaires à cette conduction centripète se trouvent dans le ganglion jugulaire du X (*Fig.* 67).

La languette du diaphragme du Lapin qui s'insère isolément sur l'appendice xyphoïde, désinsérée permet l'enregistrement des contractions diaphragmatiques sans interférence des mouvements thoraciques. Elle se contracte à la fin de l'expiration et se relâche en fin d'inspiration [technique de Head (1889)]. Si l'on distend les poumons, on inhibe le diaphragme. Si l'on fait une expiration à forte pression négative, on observe une contraction tonique du diaphragme. *Ni l'oxygène, ni le* CO_2 *n'interviennent dans ce réflexe.*

Les récepteurs sensitifs du poumon sont probablement localisés dans les muscles des bronches et les bronchioles.

Ce réflexe est inhibé par la section des vagues qui ainsi gouvernent le *rythme ventilatoire*, alors que *l'amplitude* dépend de la tension sanguine en CO_2. Dans les conditions normales, les seuls récepteurs actifs sont les *inhibiteurs de l'inspiration*, car seul un collapsus pulmonaire important peut donner naissance à des influx excito-inspirateurs.

Régulation chimique de la ventilation. — Si l'aération correcte du sang est troublée de quelque manière que ce soit, les mouvements ventilatoires augmentent en amplitude et en fréquence et si la cause persiste la mort survient par « asphyxie ».

Les phénomènes évoluent en trois étapes :

— D'abord apparaît une *hyperpnée*, puis les mouvements expiratoires dominent et survient :

— L'étape des convulsions expiratoires qui peut atteindre tous les muscles. Perte de conscience, hypertension, sécrétion salivaire, mouvements intestinaux sont d'ailleurs apparus dès la fin de la première étape.

— A la fin de la seconde minute, les convulsions cessent et apparaissent des inspirations lentes et profondes, ce sont les « gasps » qui s'accompagnent de contractions spasmodiques des muscles thyroïdiens. Les pupilles se dilatent, tous les réflexes sont abolis. Entre la quatrième et la cinquième minute, l'animal fait sa dernière respiration.

Dans l'asphyxie on doit considérer séparément :

— L'augmentation du CO_2 sanguin (*Hypercapnie*).

— La diminution de l'oxygène sanguin (*Anoxie*).

La combinaison des deux constituant l'asphyxie.

Le CO_2. — La plus petite augmentation du CO_2 dans l'air inspiré augmente d'abord la profondeur, puis le rythme de la ventilation (Haldane). Par exemple, l'accroissement de 1,7 % de CO_2 dans l'atmosphère augmente la ventilation alvéolaire de 43 %. On constate ainsi que le pourcentage du

CO_2 alvéolaire demeure à peu près constant malgré l'accroissement du CO_2 dans l'air inspiré, et cela tant que les processus ventilatoires sont efficaces.

C'est bien la *pression partielle* du CO_2 et non le pourcentage de CO_2 dans l'air alvéolaire qui est le facteur déterminant. On peut le vérifier en augmentant la pression à laquelle est soumis un sujet. La ventilation entrera en jeu de telle façon que le pourcentage de CO_2 alvéolaire diminuera et que la pression partielle restera la même, du moins dans certaines limites. Nous discuterons plus loin le fait de savoir si c'est la pCO_2 artérielle ou le rapport $\frac{BCO_3H}{HCO_3H}$, en d'autres termes le pH, qui intervient.

En effet, si l'on injecte du chlorure d'ammonium, l'ammoniac est converti en urée et l'acide chlorhydrique provoque une chute du CO_2 total (Réserve alcaline). La réponse ventilatoire ventile le CO_2 et conserve le pH constant, Mais en phase digestive la sécrétion acide de l'estomac oriente le pH sanguin vers l'alcalose, ce qui provoque une diminution de la ventilation de telle sorte que le CO_2 alvéolaire s'élève.

L'anoxie. — La pression de l'oxygène dans l'air alvéolaire peut être abaissée à pression constante jusqu'à 57 mm de Hg, ce qui correspond à un pourcentage de 8 %, sans influencer ni le rythme ni l'amplitude de la respiration. Au-delà cependant, on observe une légère augmentation de la ventilation mais le sujet peut perdre connaissance avant de ressentir une gêne quelconque.

Dans les circonstances les plus fréquentes un manque d'oxygène est généralement associé à une accumulation de CO_2 dans l'organisme.

Relations entre le contrôle chimique et nerveux. — La section des deux vagues n'influence pas en général les échanges gazeux pulmonaires. Le vague n'intervient que pour économiser l'énergie dépensée par les muscles ventilatoires. Ses influx augmentent la sensibilité des centres. On s'en rend compte en augmentant le CO_2 dans l'air inspiré. Chez l'animal intact l'amplitude puis la fréquence de la ventilation sont accrues. Après section des deux vagues, seule l'amplitude s'accroît, pas la fréquence, si bien que la ventilation devient plus rapidement insuffisante à assurer la constance de la pression partielle du CO_2 dans l'air alvéolaire.

Influence des zones vaso-sensibles sur la ventilation. — Nous renvoyons pour la description de ces zones à l'étude que nous en avons faite pour la régulation cardio-vasculaire (voir p. 232).

a) **Zones baro-sensibles.** — Une élévation brusque de la pression artérielle provoque une apnée transitoire. On observe parfois chez le chien ce phénomène après injection d'adrénaline. L'hypotension par contre provoque de la tachypnée. Or, si l'on provoque des variations de pression dans le bulbe carotidien, soit en circulation croisée, soit avec une pompe, on voit également apparaître des modifications ventilatoires qui disparaissent après énervation de cette zone. Les baro-récepteurs ont cependant moins d'importance ventilatoire que circulatoire. La section des quatre nerfs dépresseurs provoque une hypertension prolongée et peu ou pas d'hyperventilation. De plus, les modi-

fications ventilatoires répondent seulement à des variations brusques de pression dans le sinus carotidien et non à une modification stable.

b) **Les chemo-récepteurs.** — Ils sont contenus dans les corpuscules aortiques et carotidiens et réagissent à certaines variations chimiques de la composition sanguine. Au contraire des précédents, ils influencent peu la pression artérielle, mais fortement la ventilation.

Ils sont excités par l'abaissement de la pression partielle d'O_2, l'abaissement du pH, l'augmentation de la concentration en CO_2 et enfin par certaines substances chimiques (nicotine, acide sulfhydrique, cyanures, etc...).

Les chemo-récepteurs sont plus sensibles au déficit en O_2 qui les excite qu'à l'hypercapnie. Celle-ci est l'excitant spécifique, par contre, des centres respiratoires.

Cependant, quand le sang perfusant les corpuscules carotidiens s'enrichit en CO_2 ou s'appauvrit en O_2, les influx qui parcourent les nerfs qui s'en échappent augmentent de fréquence. Il paraît raisonnable de supposer que ces influx, partant des chemo-récepteurs, représentent un des facteurs maintenant les centres ventilatoires au travail. La preuve en est donnée par leur disparition si l'on dénerve les corpuscules carotidiens ou si l'on fait respirer à l'animal de l'oxygène pur, ce qui provoque d'ailleurs une diminution de la ventilation.

Discussion concernant le contrôle chimique et nerveux de la ventilation. — Si nous faisons le bilan des faits solides, nous pouvons affirmer :

— Que l'augmentation du CO_2 dans l'air inspiré provoque une augmentation de la ventilation (50 à 60 litres/minute pour 8 à 10 % de CO_2).

— L'hyperventilation forcée aboutit à l'apnée. La ventilation spontanée réapparaît quand le CO_2 alvéolaire revient à la normale.

— Expérimentalement il faut réduire la quantité d'O_2 à 12 ou 14 % pour provoquer une hyperventilation.

La ventilation est pratiquement la même, que l'on respire de l'air ou de l'O_2 pur.

— L'anesthésie est un facteur important d'erreurs. Elle déprime la sensibilité des centres ventilatoires au CO_2 mais n'affecte pas les chemo-récepteurs. Le rôle de ces derniers sera alors surestimé et actuellement nous ignorons à peu près tout de ce rôle.

En effet, certains pensent qu'à l'état normal le contrôle ventilatoire est entièrement sous la dépendance des centres bulbaires. Les chemo-récepteurs n'entreraient en jeu pour eux qu'en cas de dépression de l'activité centrale.

D'autres pensent que la régulation normale résulte de l'action combinée des chemo-récepteurs et des centres. Chez l'homme, la première opinion paraît la plus probable car la constance de la ventilation, malgré des variations énormes de la tension en oxygène, permet de penser que les chemo-récepteurs n'ont qu'un rôle à l'état pathologique, en cas de dépression ventilatoire centrale (en particulier en anesthésie).

Les stimulus chimiques. — Le changement brusque de la tension en CO_2 du sang artériel provoque un changement du pH. Quel est le stimulus actif? Les uns sont pour le CO_2, les autres pour le pH. Cependant, les variations

du pH dues au CO_2 amènent un plus grand changement ventilatoire que les mêmes variations du pH provoquées par des acides.

Or, les variations du pH artériel ne sont pas exactement celles du pH intracellulaire des neurones des centres ventilatoires. En effet, le neurone produit du CO_2 intracellulaire métabolique (Gray). Nous verrons par exemple que dans l'exercice musculaire le CO_2 artériel et le pH peuvent être normaux ou même plus bas que la normale et l'augmentation ventilatoire considérable cependant. De même en hypoxie.

Hypoxie. — L'excitation paraît bien dans ce cas siéger, principalement en cas d'hypoxie sévère, au niveau des glomi carotidiens et aortiques. Ceux-ci sont, nous le savons, moins sensibles aux variations du pH et du CO_2 qu'à l'hypoxie. Pendant l'hyperventilation de l'hypoxie aiguë, le CO_2 artériel sera abaissé, parfois même au-dessous du seuil des centres ventilatoires et même au-dessous de celui des chemo-récepteurs, si la sensibilité de ceux-ci n'est pas augmentée.

La théorie de la dissociation de Gray peut être invoquée, à savoir que le pH et le CO_2 artériels ne renseignent pas sur ce qui se passe dans les cellules des chemo-récepteurs. Pour cet auteur, les concentrations intracellulaires de ces substances sont seules aptes à fournir une appréciation quantitative des stimuli. On peut sans doute aller plus loin et penser que ce sont les rapports entre les concentrations intra- extracellulaires qui sont essentielles à considérer.

En faveur de cette dernière conception nous pouvons rappeler les recherches de Bjurstedt, les travaux de Guesell, Lapides et Levine, qui montrent que l'hypocapnie et l'alcalose de l'hyperventilation hypoxémique *augmentent progressivement l'activité des chemo-récepteurs.*

Par ailleurs, Nielsen et Smith ont montré que, en cas d'hyperventilation due à une hypoxie aiguë, si l'on enrichit le gaz inspiré en CO_2 le seuil à partir duquel celui-ci excite la ventilation est à peu près le même que dans les conditions normales. Mais qu'au-dessus de ce seuil son effet est plus important que normalement.

Ils en déduisent qu'en hypoxie aiguë le CO_2 n'intervient pas, l'hyperventilation est due au stimulus hypoxique. Ni le CO_2 ni le pH ne paraissent agir sur les chemo-récepteurs durant cette dernière.

Mais les constatations faites au cours de l'acclimatement sont également difficiles à interpréter, car la pCO_2 alvéolaire s'abaisse proportionnellement à l'altitude au-dessus du niveau de la mer (Rahn et Otis) et la réponse ventilatoire est inhibée pendant plus d'une heure.

L'alcalinité artérielle augmente, du fait de la diminution de la concentration oxyhémoglobinée. Ainsi l'opinion de Bjurstedt selon laquelle l'alcalose sensibilise les chemo-récepteurs explique difficilement l'absence de réponse ventilatoire dans ce cas. Selon Nielsen et Smith, la pression basse en O_2 provoquerait une légère augmentation de la sensibilité des centres au CO_2.

On ne sait pas en définitive pourquoi un sujet, après quelques heures ou jours à haute altitude, s'adapte en hyperventilation alors qu'un changement brusque de la tension d'O_2 ne provoque pas d'hyperventilation.

Pour Rahn et Otis, les chemo-récepteurs joueraient un rôle *momentané* pendant l'acclimatation à haute altitude. Ils produiraient une hyperventilation première abaissant le CO_2

total du plasma. Alors, le pH étant normal, les influx d'origine centrale maintiendraient secondairement l'hyperventilation du fait de leur plus grande sensibilité au CO_2, conséquence de la diminution du pouvoir tampon.

Mais pour Nielsen l'ingestion de $ClNH_4$ diminuant la réserve alcaline, abaissant le pH et, aux pressions normales d'oxygène, n'entraînant pas d'hyperventilation sensible, il est peu probable que l'abaissement de la R. A. soit à l'origine de l'accroissement de sensibilité des centres au CO_2.

Pour Gray la réponse est plus simple. L'hypoxie seule est capable de produire une augmentation de la ventilation de 700 %. Mais cette action est diminuée par l'hypocapnie et l'alcalose qui l'accompagnent. Le rôle possible d'une carboanhydrase intracellulaire des neurones centraux et des cellules des chemo-récepteurs ne paraît pas avoir été envisagé jusqu'ici par ces différents auteurs. Il serait cependant intéressant à considérer, puisque l'hypoxie provoquant une acidose intracellulaire, on sait par ailleurs que l'activité de cette diastase diminue considérablement autour d'un pH à 6,5. On comprendrait alors que des tensions alvéolaires de CO_2 élevées sous une pression d'O_2 constante, n'agissent que faiblement, du fait de l'absence de formation intracellulaire de CO_3H_2.

On voit donc que de nombreux faits demeurent encore inexpliqués en ce qui concerne le contrôle ventilatoire en hypoxie.

Contrôle ventilatoire au cours de l'exercice musculaire. — C'est un exemple d'adaptation normale que l'hyperventilation qui survient au cours de l'exercice musculaire. Ses causes sont encore obscures.

Pendant une activité musculaire moyenne, le sang qui vient irriguer les sinus carotidiens et les centres respiratoires présente une légère élévation de sa concentration en CO_2. Le contenu de l'air alvéolaire en CO_2 peut augmenter, mais la ventilation s'accroîtra d'autant, si bien que tout nouvel accroissement de la pression en CO_2 alvéolaire sera interdit. L'augmentation de la consommation en oxygène des muscles est ainsi compensée.

Quand l'activité musculaire est plus grande cependant, la ventilation est accrue au point que le CO_2 artériel tombe au-dessous de la normale. On a invoqué alors le pH. Si l'acide lactique est libéré en quantité suffisante, le CO_2 sera ventilé par hyperventilation et le pH sera contrôlé.

Cependant, cette hyperpnée peut survenir sans gros changement, ni dans le pH ni dans la pCO_2 ou la pO_2, et même des mouvements passifs des membres inférieurs peuvent la provoquer. Cet effet peut être interdit par la section de la moelle, ce qui montre qu'il met en jeu un *mécanisme réflexe* ayant probablement son origine dans les articulations, ou peut-être dans les poumons, les grosses veines, les oreillettes, à la suite de changements dans le régime circulatoire. La libération d'adrénaline peut également intervenir. La participation d'un mécanisme nerveux est encore appuyée par le délai de l'ordre de la seconde après le début et la fin de l'exercice musculaire, dans l'apparition des changements ventilatoires, délai trop court pour mettre en jeu un mécanisme humoral. Ainsi, la régulation ventilatoire au cours de l'exercice musculaire ne peut dépendre d'un seul facteur.

APPENDICE

Les nombreuses incertitudes qui persistent dans nos connaissances des mécanismes de la régulation ventilatoire nous obligent, en ne portant sur un schéma que les faits indiscutables, à demeurer sans doute incomplets. Ce schéma, comme les autres, présente donc comme intérêt majeur de réunir de façon dynamique les corrélations complexes entre ces faits (*Fig.* 68).

Nous choisirons comme effecteur principal, l'ensemble thoraco-pulmonaire dont la dynamique aboutit à un fait essentiel : la ventilation alvéolaire. Cet effecteur thoraco-pulmonaire est soumis à une incitation nerveuse constante de la part du *centre inspiratoire*. En effet, quand il est séparé du centre pneumotaxique qui l'inhibe et que le centre expirateur qui en limite l'action est lui-même séparé par la section du X des incitations qui partent du poumon en

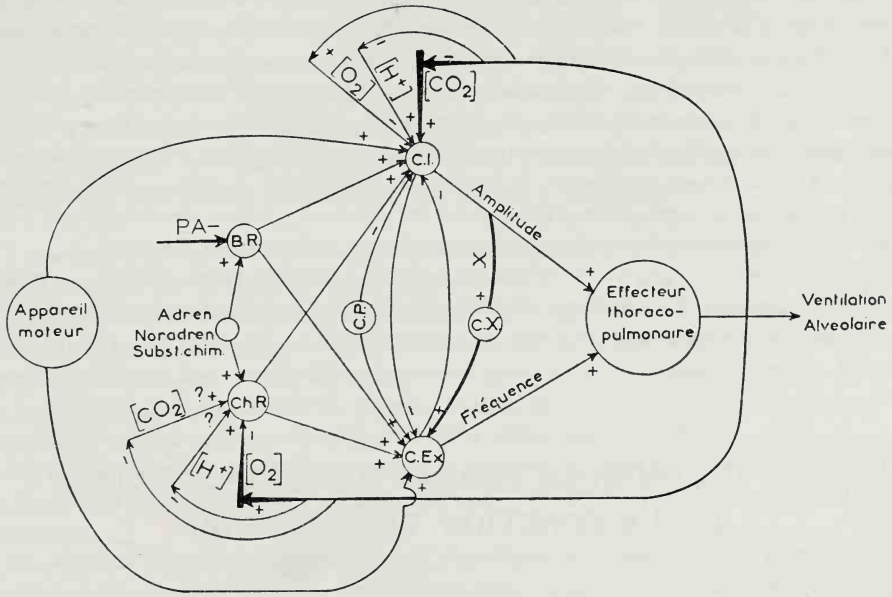


FIG. 68. — *Schéma cybernétique de la Régulation de la Ventilation.*

C. I, centre inspiratoire; *C. ex*, centre expiratoire; *ch. R*, chemo-récepteurs; *B. R*, Baro-récepteurs; *P. A*, pression artérielle; *C. P*, centre pneumotaxique.

inspiration, une apnée en inspiration s'installe. Mais ce centre inspiratoire est constamment excité par le CO_2 du sang artériel qui l'irrigue, si bien qu'une acapnie provoque un arrêt ventilatoire en expiration.

Le centre expiratoire est l'autre élément de commande de la dynamique thoraco-pulmonaire. Il est commandé essentiellement par les influx qui lui parviennent du centre du X et qui ont leur source au niveau du poumon, lui-même distendu par l'inspiration.

Le schéma cybernétique met donc en évidence une auto-régulation en constance de la ventilation alvéolaire qui résulte de l'excitation du centre inspiratoire par le CO_2 du fait d'une rétroaction négative. Cette régulation gouverne *l'amplitude ventilatoire* puisque à l'état normal l'expiration est passive. Une autre régulation apparaît concernant *la fréquence*, car plus l'incitation inspiratoire est forte et de ce fait plus l'amplitude est grande, plus par la voie du X le centre expiratoire est excité, et plus le rythme s'accélère. En effet, si l'on soumet un animal à un taux de CO_2 accru dans l'air inspiré, amplitude et rythme augmentent. Après section des pneumogastriques seule l'amplitude est augmentée, le rythme reste inchangé.

Si l'on ajoute au schéma les inter-relations négatives entre les centres inspiratoire et expiratoire, on voit que la partie droite du schéma représente un régulateur, rien n'étant étranger au système. *On peut écrire que la pression partielle du* CO_2 *alvéolaire règle la pression partielle du* CO_2 *alvéolaire* (du moins dans les limites assez larges de la pression partielle physiologique de ce gaz dans l'air inspiré).

Cela n'est point pour nous étonner car le CO_2, physiologiquement, n'a qu'une origine : *le métabolisme cellulaire*, et c'est en définitive l'intensité de celui-ci qui règle dans l'organisme l'intensité de l'élimination de son principal produit de déchet : le CO_2, ainsi que ses rapports de concentration intra et extracellulaire.

Par contre, on voit entrer en jeu le *servo-mécanisme* lorsque le facteur variable est extérieur à l'organisme ou extérieur au système ventilatoire. C'est en particulier le cas de l'anoxie anoxique, lorsque, en d'autres termes, *la pression partielle d'*O_2 dans l'air inspiré est réduite d'une façon trop importante. Ce sont alors les chemo-récepteurs qui sont excités. On sait en effet leur sensibilité quasi spécifique à l'anoxémie et leur indifférence à d'autres facteurs chimiques comme le pH et la pCO_2; commande de servo-mécanisme encore, que les variations ventilatoires résultant des *variations de la pression artérielle*. Mais, si dans ce cas la commande est extérieure au système ventilatoire, elle demeure intérieure à l'organisme et il s'agit d'une synergie empreinte d'une certaine finalité puisque la cause la plus fréquente de chute tensionnelle étant l'hémorragie, il est logique que, les réservoirs mobiles (les globules rouges) aidant au transport de l'O_2 et du CO_2 devenant insuffisants, le système de mobilisation (système cardio-vasculaire) et celui permettant le contact avec l'atmosphère environnante (système ventilatoire) du milieu extracellulaire, accroissent leur efficacité dans les limites où ils en sont capables.

Servo-mécanisme, encore, que la commande nerveuse à partir de l'appareil moteur (muscles, tendons, articulations) des variations ventilatoires, du fait d'une réponse motrice aux excitations du milieu environnant.

VI. — TECHNIQUES COURANTES D'EXPLORATION DE LA FONCTION VENTILATOIRE

Il ne faut pas négliger l'examen clinique.

Examen clinique. — *Regardons d'abord le sujet.* On sait en effet l'importance de l'essoufflement à l'effort, du tirage inspiratoire, de la gêne expiratoire, avec expiration sifflante, du battement possible des ailes du nez.

La coloration des téguments, la cyanose subunguéale, l'hippocratisme digital donnent la notion d'une perturbation soit dans l'admission de l'air dans les poumons, soit dans le transport de l'oxygène, soit enfin dans son utilisation à l'étage tissulaire.

Après ce premier coup d'œil, il faut examiner le sujet *torse nu*, couché, puis debout si possible. On étudie ainsi : la statique vertébrale, à la recherche d'une scoliose, d'une cyphose ou d'une attitude scoliotique....

La morphologie du thorax et de l'abdomen : le thorax peut être distendu et globuleux, ou asymétrique avec rétraction d'un hémithorax. On peut observer ainsi une hypotonie de la musculature abdominale.

Puis, la mobilité thoraco-abdominale : on recherche soit une asymétrie des mouvements des deux hémithorax, soit un asynchronisme des mouve-

ments thoraciques et abdominaux, ayant pour type le plus fréquent l'asynergie thoraco-abdominale complète. Elle est caractérisée par la coexistence de l'inspiration costale et de la dépression abdominale, et inversement.

On peut éventuellement préciser les asymétries thoraciques par la cirtométrie qui est une technique simple. Elle permet de reproduire le contour du thorax dans un plan à un niveau donné, au moyen d'un ruban de plomb.

La palpation, sous une forme un peu spéciale, la main posée à plat sur le thorax, permet de déceler et de localiser des sécrétions trachéo-bronchiques. Cette localisation peut être importante pour un éventuel drainage de posture.

La percussion et l'auscultation sont des techniques classiques trop connues pour être décrites ici.

Étude radioscopique. Après avoir recueilli ces premiers éléments, nous allons compléter nos investigations par une *étude radioscopique*, qui est un temps *essentiel*, surtout pour l'exploration de la mécanique extérieure.

On a d'ailleurs intérêt, quand on le peut, à faire précéder la radioscopie de l'exploration spirographique, car le sujet est alors mieux entraîné pour exécuter les différentes manœuvres qu'on lui commande.

L'examen radioscopique demande si possible l'utilisation de différentes incidences : face, oblique et profil, sur le malade debout et couché.

Il faut observer les mouvements ventilatoires dans ces différentes incidences, soit en respiration calme, soit en inspiration et expiration forcées, exécutées lentement. On observe d'abord le mode d'exécution spontané de ces mouvements (symétrie, synchronisme, synergie). En général, il faut enseigner rapidement au sujet le mode d'exécution correct de ces mouvements, pour obtenir un bon examen; d'où l'intérêt de la spirographie préalable.

On étudie : la *mécanique costale*, en notant la position des côtes au repos, c'est-à-dire après une expiration calme, la mobilité costale maxima et la symétrie des mouvements des deux hémithorax.

La *mécanique diaphragmatique.* On observe l'amplitude et la régularité du déplacement de chaque coupole; l'aspect des sinus costo-diaphragmatiques (l'angle aigu formé par le diaphragme et la paroi thoracique reste sensiblement le même au cours des mouvements inspiratoires et expiratoires forcés; sinon, il existe une symphyse pleurale).

La *synergie costo-diaphragmatique.*

Enfin, *l'épreuve de reniflement* (ou « sniff-test »), ou l'exécution de quelques mouvements ventilatoires amples et très rapides sont les seuls moyens pour déceler avec certitude une paralysie phrénique; on observe dans ce cas une contraction énergique et l'abaissement rapide de la coupole intacte, tandis que l'hémidiaphragme paralysé s'élève passivement. Il en résulte un mouvement de bascule caractéristique.

Il faut mesurer sur la projection radioscopique du thorax les variations des diamètres vertical et latéral du thorax. Chez l'individu normal, de face, les valeurs moyennes sont à peu près les suivantes :

Déplacement vertical au niveau de la 2e côte : 2 cm.

Déplacement latéral au niveau des 6e et 7e côtes : 3 cm.

Déplacement vertical au niveau des coupoles diaphragmatiques : 5 à 10 cm.

Il faut toujours terminer par une étude des mouvements du médiastin, et des variations d'éclairement des plages pulmonaires au cours des mouvements respiratoires brusques (expiration forcée surtout). En effet, chez l'emphysémateux au début, on n'observe pas toujours l'hyperclarté permanente classique, mais on note toujours un défaut d'obscurcissement à la fin de l'expiration, surtout net de profil, au niveau des espaces rétrosternal et rétrocardiaque.

La radiographie d'autre part, apporte les éléments anatomiques indispensables à tout examen complet de la fonction ventilatoire.

La spirographie permet de déterminer, de façon plus précise, grâce surtout aux épreuves maximales, les possibilités ventilatoires du sujet à examiner (*Fig.* 69).

Nous ne décrirons pas ici les divers spirographes employés actuellement. Rappelons seulement qu'ils sont basés sur le principe de l'appareil de Fredericq, en circuit fermé, dont le modèle le plus connu est l'appareil de Bénédict. Le sujet respire de l'air contenu dans une cloche, à laquelle il est relié par deux branches de circuit, inspiratoire et expiratoire. La circulation de l'air dans le même sens se fait, soit au moyen d'une pompe, qui assure la circulation de l'air indépendamment de la respiration du sujet (spirographes ventilés), soit au moyen de soupapes placées sur les branches inspiratoire et expiratoire du circuit (spirographes non ventilés). Le fonctionnement de ces soupapes doit être parfait. Pour absorber le gaz carbonique de l'air expiré, la branche expiratoire du circuit contient un produit absorbant (Chaux sodée).

La cloche, mobile, est équilibrée par un petit contrepoids, grâce à une poulie, et ses déplacements au cours des mouvements respiratoires peuvent être enregistrés en fixant un inscripteur à encre sur ce contrepoids. (L'axe des volumes est vertical.) On mesure les volumes par l'intermédiaire du coefficient d'appareillage, qui fixe le rapport entre les variations de volume de l'enceinte spirographique et les déplacements correspondants du style inscripteur.

La mesure des temps est assurée dans les appareils modernes par le déroulement à vitesse constante du papier enregistreur. Le spirographe doit permettre d'enregistrer des phénomènes de rapidité différente. Il est donc nécessaire de disposer de plusieurs vitesses de déroulement (trois vitesses pour les épreuves spirographiques usuelles).

Pour qu'un examen spirographique soit valable, il faut que l'appareil présente certaines qualités indispensables : étanchéité, exactitude, sensibilité, fidélité, aussi bien statique que dynamique, et que l'absorption du gaz carbonique soit parfaite, sinon on obtient une augmentation progressive de la respiration au cours d'un enregistrement de repos (phénomène de « rebreathing »).

Ensuite, il faut que le sujet à examiner soit mis au courant de l'examen qu'il va subir, qu'il sache que cet examen n'est ni dangereux, ni douloureux, qu'il soit à jeun si possible, et qu'il reste au repos une demi-heure environ (étendu de préférence). L'examen doit se dérouler dans le calme et dans des conditions optimales de confort et de température. Ces conditions étant respectées, on fait un *examen spirographique au repos*, et des *épreuves spirographiques*.

Nous commencerons par les épreuves spirographiques, car ce sont elles qui permettent de connaître la valeur de la fonction ventilatoire; alors que les examens de repos sont la traduction ventilatoire de la respiration à l'étage tissulaire (étude de la consommation d'oxygène); le simple aspect de la ventilation au repos permet d'explorer l'état des centres respiratoires.

Trois épreuves spirographiques simples permettent une bonne étude de la fonction ventilatoire : *capacité vitale*, *expiration forcée* et *ventilation maximale*.

La capacité vitale. — L'inspiration forcée, puis l'expiration forcée (ou inversement), doivent être exécutées lentement, bien à fond, l'une après l'autre, mais sans arrêt ni reprise. C'est l'opérateur qui doit juger si l'amplitude des mouvements est maximale.

Il faut toujours faire au moins trois enregistrements d'aspect satisfaisant.

Un tracé de capacité vitale est correct quand il s'arrondit progressivement

à la fin de l'inspiration et de l'expiration, et quand l'écart entre les résultats est faible. C'est la plus grande valeur de capacité vitale que l'on retient.

La capacité vitale donne des renseignements sur la mécanique ventilatoire extérieure.

L'expiration forcée. — Le sujet ne doit l'exécuter qu'après plusieurs épreuves de capacité vitale.

On lui demande alors de « donner » une expiration aussi forte, aussi rapide et aussi complète que possible. Au préalable, on lui fait exécuter une inspiration maximale que l'on maintient quelques secondes, pendant lesquelles on change la vitesse d'enregistrement (vitesse très rapide). Puis on commande *brusquement* le début de l'expiration forcée, car le début doit être d'emblée

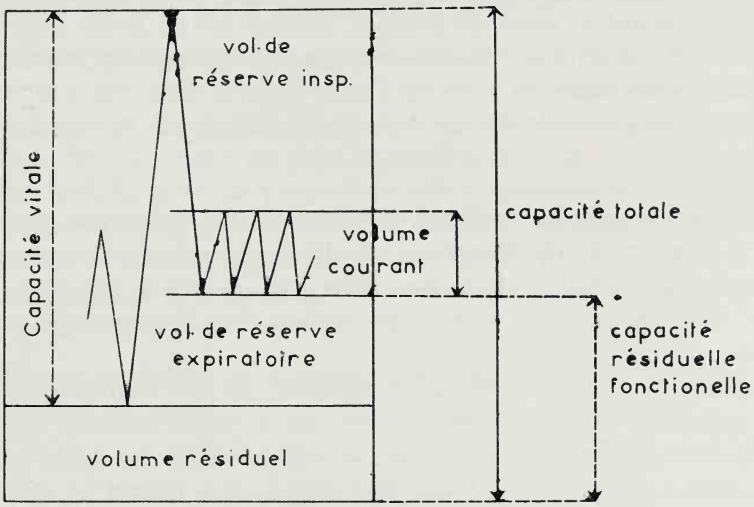


FIG. 69. — *Schéma des principaux volumes pulmonaires.*

à son maximum. Le sujet doit maintenir son effort jusqu'à la fin de l'expiration complète. Comme pour la capacité vitale, il faut au moins trois épreuves d'aspect correct.

Pour que le tracé d'expiration forcée soit valable, il faut :

— Que l'amplitude soit très proche de la capacité vitale.

— Que les courbes d'expiration soient régulières et superposables de l'une à l'autre.

Chez l'emphysémateux, l'aspect est très différent de l'aspect normal. La courbe est tellement caractéristique que le diagnostic spirographique d'emphysème est évident. Le ralentissement expiratoire se traduit par un étalement extrême de la courbe, avec une pente minime, sauf dans le premier dixième de seconde. On enregistre une expiration « interminable », à tel point que parfois le sujet étouffe avant la fin de son expiration, qu'il ne peut faire complète (c'est pourquoi, dans l'épreuve de capacité vitale chez l'emphysémateux, on a intérêt à faire précéder l'inspiration forcée de l'expiration complète, qui sera exécutée lentement).

Par convention, on caractérise la courbe d'expiration forcée par la mesure du *volume expiré au maximum en une seconde*, ou Vems.

Pour le mesurer, il faut rechercher le début de l'expiration forcée, puis repérer sur la courbe le point correspondant à la fin de la première seconde. La distance verticale qui sépare ces deux points est proportionnelle au Vems.

Le rapport Vems/Capacité vitale s'exprime en pourcentage. On peut aussi l'exprimer en fréquence par minute par le même chiffre : on parle alors de *fréquence optimale* (FO). Chez les sujets normaux, ce chiffre varie entre 75 et 85, avec des valeurs extrêmes de 70 et 90.

Pour les valeurs supérieures à 90, il s'agit en général d'une sous-estimation de la capacité vitale, sauf chez les enfants très jeunes, ou chez les malades porteurs d'un pneumothorax. Ces grandes valeurs se rencontrent d'ailleurs rarement.

Pour les valeurs inférieures à 70, il peut s'agir d'une sous-estimation du Vems, mais, quand le tracé est valable, il s'agit plutôt d'une atteinte de la fonction ventilatoire. (Les valeurs au-dessous de 55 signent l'existence d'un emphysème pulmonaire.)

La fréquence optimale donne des renseignements sur la mécanique intérieure.

La ventilation maximale. — Pour les épreuves de ventilation maximale il faut faire exécuter, à une fréquence régulière, des mouvements ventilatoires aussi amples que possible. Pour que cette fréquence soit régulière, on peut se servir d'un métronome. Il faut au moins trois épreuves de ventilation maximale.

On commence par une fréquence modérée, 30 par minute par exemple, puis on utilise des fréquences plus élevées (50 à 70 par minute) chez le sujet normal.

Par contre, on utilise des fréquences plus basses, quand on suspecte une atteinte grave de la fonction ventilatoire. (La fréquence optimale est abaissée dans ce cas.)

Une ventilation maximale bien faite doit donner un tracé régulier, que le sujet examiné soit sain ou malade.

Enfin, les valeurs de ventilation varient avec la fréquence utilisée. Normalement, les résultats croissent jusqu'à une fréquence de 80 à 90 par minute; au-delà, ils s'abaissent.

Il faut faire précéder le tracé de ventilation maximale d'un tracé de ventilation de repos. En effet, *chez le sujet normal* la ventilation maximale déborde le volume courant au-delà de l'inspiration, mais aussi en deçà de l'expiration.

Chez l'emphysémateux au contraire, le tracé de ventilation maximale se place nettement au-dessus du spirogramme de repos.

La succession de ces deux tracés présente alors l'aspect caractéristique du *créneau*, signe très important pour confirmer l'existence d'un emphysème pulmonaire déjà décelé par les épreuves d'expiration forcée.

Signalons que le signe du créneau est observé chez l'individu normal, mais seulement pour des fréquences dépassant 100 par minute.

La ventilation maximale est le résultat de toute la mécanique ventilatoire.

En partant de la notion de Vems (volume expiré au maximum en une

seconde), on peut admettre aussi qu'un volume égal peut être inspiré par le même individu en une seconde. Ce double phénomène peut donc se produire 30 fois par minute.

On peut alors imaginer une valeur de *ventilation maximale déduite* de la valeur du Vems, soit :

Ventilation maximale déduite = Vems × 30 (Tiffeneau).

Pour être valables, les chiffres de ventilation maximale obtenus directement doivent être supérieurs aux valeurs déduites.

Enfin, on peut compléter l'examen spirographique par des épreuves pharmacodynamiques, pour déceler un asthme au début par exemple, en utilisant des aérosols broncho-constricteurs ou dilatateurs (acétylcholine ou aleudrine). On évitera cependant les produits broncho-constricteurs quand on suspectera une fonction ventilatoire très médiocre.

Les examens spirographiques au repos. — Sur le tracé, la ventilation de repos se traduit par une série d'oscillations régulières dont les pointes supérieures correspondent à la fin de l'inspiration, et les pointes inférieures à la fin de l'expiration. Si l'on réunit les pointes inférieures entre elles, on obtient une *ligne de base* dont la pente est proportionnelle à la *consommation d'oxygène.*

On peut aussi déterminer facilement la droite parallèle à la ligne de base qui représente le niveau moyen des pointes de fin d'inspiration : la distance qui sépare ces deux droites, mesurée parallèlement à l'axe des volumes, est proportionnelle *au volume courant.*

La fréquence ventilatoire est le nombre de respirations que l'on peut compter pendant l'unité de temps.

La ventilation est égale au produit du volume courant par la fréquence ventilatoire.

L'équivalent respiratoire est mesuré par le rapport de la ventilation à la consommation d'oxygène. Il représente le nombre de litres d'air ventilés par le sujet chaque fois qu'il consomme un litre d'oxygène. Dans de bonnes conditions d'examen, il conserve une valeur stable pendant l'enregistrement. Il donne des renseignements physiopathologiques importants.

Le quotient respiratoire, enfin, ne peut être calculé que si l'on peut mesurer le dégagement de gaz carbonique. Dans ce cas, il est représenté par le rapport : dégagement de gaz carbonique/consommation d'oxygène.

Quels sont les *critères de validité* d'un examen spirographique au repos? Il faut chez le sujet normal :

Une fréquence ventilatoire et un volume courant réguliers.

Des points de fin d'expiration stables et peu éloignés de la ligne de base.

Enfin, un aspect constant pendant quelques minutes.

Il faut parfois prolonger l'examen jusqu'à ce que le tracé prenne un aspect satisfaisant.

Essai de synthèse et interprétation des épreuves. — Comment peut-on interpréter les résultats des différentes épreuves fonctionnelles, et quels éléments de diagnostic sont-ils capables de nous apporter?

Il est évidemment très difficile de schématiser, mais cependant il semble possible de tirer certaines conclusions. Reprenons une à une les différentes épreuves que nous avons déjà envisagées.

La capacité vitale : *normale*, elle est la traduction d'une mécanique ventilatoire extérieure normale.

Abaissée, elle traduit une insuffisance de la mécanique extérieure.

La fréquence optimale : *normale*, elle correspond à une mécanique intérieure normale.

Diminuée, elle traduit un trouble de la mécanique intérieure (emphysème en particulier).

La ventilation maximale : on peut la considérer comme étant le produit de la capacité vitale par la fréquence optimale.

Normale, elle montre l'absence d'incapacité ventilatoire.

Diminuée, elle signe une incapacité ventilatoire globale.

Les épreuves pharmacodynamiques : elles sont surtout utiles pour déceler les syndromes d'instabilité neuro-végétative.

Un sujet qui ne réagit pas à l'épreuve de l'acétylcholine peut être considéré comme normal.

Une même épreuve qui entraîne un déséquilibre important (Réduction de 10 % et plus) fait porter le diagnostic d'asthme.

Les épreuves d'effort que nous n'avons pas développées ici, permettent, en les comparant aux épreuves spirographiques, de distinguer les origines de l'insuffisance à l'effort.

Des épreuves à l'effort normales se rencontrent chez le sujet normal.

Une insuffisance à l'effort indique une insuffisance respiratoire globale.

Si elle accompagne une fréquence optimale et une ventilation maximale diminuées, l'origine est vraisemblablement ventilatoire. Mais, si ces deux épreuves sont normales alors que l'effort ne peut être tenu, l'insuffisance respiratoire est d'origine circulatoire.

Conclusion. — Le schéma précédent, tout en ne conservant qu'une simple valeur d'indication, est cependant riche en enseignements, et l'exploration spirographique est un complément précieux de l'exploration clinique courante.

En effet, pour un opérateur entraîné, les épreuves décrites sont simples et donnent des renseignements sûrs.

Mais cet examen doit être conduit et interprété par un médecin et ne doit pas être confié à un auxiliaire de laboratoire plus ou moins compétent.

C'est volontairement que nous n'avons pas envisagé ici les techniques indirectes plus complexes, telles que la mesure de volume résiduel, de l'espace mort, de la mixique et des gaz du sang.

Elles présentent un intérêt certain, mais demandent un appareillage compliqué, donc plus de possibilités d'erreur; il semble que l'on puisse s'en passer pour une exploration fonctionnelle clinique simple et courante.

Bibliographie

Cara M. et Sadoul P. — 1953. *Essai de séméiologie spirographique. Le poumon*, 9-295.

Julius H. Comroe jr et coll. — 1955. *The lung, Clinical physiology and pulmonary function tests.* The year book Publishers. Inc. Chicago.

Dejours P. — 1959. La régulation de la ventilation au cours de l'exercice musculaire chez l'homme. Rapport au 27e Congrès des Physiologistes de langue française, in *Journal de Physiologie* (Paris), 51-163-262.

Giuseppe Gunella et Jouasset Denise. — 1956. L'esplorazione funzionale della respirazione. *Minerva Medica.* Torino.

Pitts. — 1946. Organisation of the respiratory centre. *Physiol. Rev.*, 26-609.

Wyss O. A. M. 1950. — Structure anatomique et fonctionnelle du centre respiratoire. *Arch. internaz. stud. neurol.*, 1-1-25.

CHAPITRE VII

PHYSIOLOGIE DU REIN

Le milieu intérieur ou milieu extracellulaire est celui dans lequel les cellules baignent, puisent leurs substrats et rejettent les produits de leur métabolisme. Les changements qui surviennent dans sa composition influencent le fonctionnement cellulaire et inversement ce dernier influence la composition du milieu intérieur. Il est évidemment indispensable, pour que le métabolisme cellulaire demeure normal, que malgré ces facteurs de perturbation, le milieu intérieur conserve une composition relativement constante.

Nous savons que cette régulation est due essentiellement au fonctionnement de deux organes :

a) Les poumons qui contrôlent le taux d'oxygène et de gaz carbonique, c'est-à-dire grâce à la dissociation électrolytique de l'eau, la concentration en ions H^+ liés à l'acide carbonique.

b) Les reins qui maintiennent la composition du liquide extracellulaire à des concentrations déterminées de ses principaux constituants, et la concentration en ions H^+ principalement ceux liés à des anions forts, capables de déborder les systèmes tampons des liquides extracellulaires.

Ce rôle des reins dans l'homéostasie est assuré par quatre processus :

1° La filtration du plasma dans les glomérules.

2° La réabsorption sélective par les tubes des matériaux utiles au maintien de la constance de l'environnement cellulaire.

3° La sécrétion par les tubes de certaines substances qui sont retirées par eux du sang pour être rejetées dans l'urine.

4° L'échange d'ions hydrogène avec des cations et la production d'ammoniaque.

L'urine est le résultat de ces différents processus.

L'unité anatomique qui la sécrète est nommée le néphron. Il en existe environ un million pour chaque rein.

I. — ANATOMIE

Le néphron commence par une extrémité aveugle et invaginée sur elle-même de façon à contenir un groupe de capillaires flexueux et enroulés sur eux-mêmes constituant le glomérule. Celui-ci est donc constitué par un réseau

capillaire intercalé entre deux artérioles, l'afférente et l'efférente, la première de calibre supérieur à celui de la seconde. Le glomérule est ainsi entouré de deux feuillets, l'un interne, l'autre externe (la capsule de Bowman) de tissu épithélial. Entre les deux feuillets se trouve un espace qui se continue par la lumière du tube rénal. L'ensemble constitue le corpuscule de Malpighi d'où sort le *tube rénal* qui présente cinq segments (*Fig.* 70) :

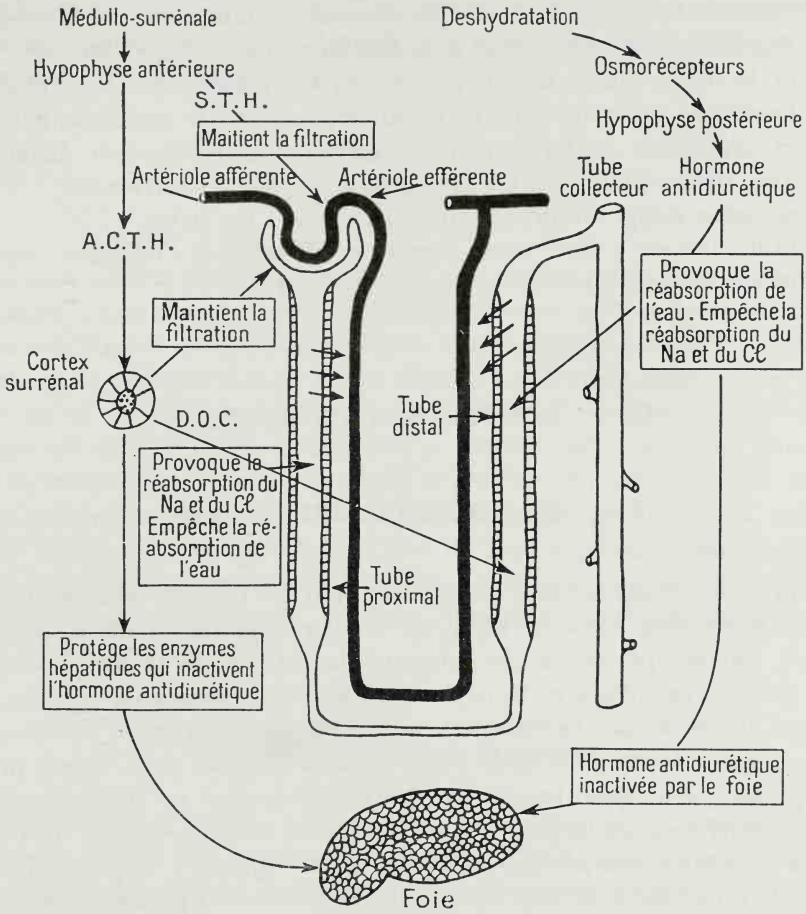


FIG. 70. — *Interrelations hormonales sur l'excrétion de l'eau et des électrolytes* (d'après JOHN H. BLAND).

a) Le tube contourné proximal ou tube contourné formé d'un nombre de cellules en forme de pyramides tronquées avec cils.

b) La partie descendante de l'anse de Henle qui plonge dans la zone médullaire et se termine au coude qu'elle fait pour se continuer avec :

c) La partie ascendante de l'anse de Henle. Celle-ci remonte vers la corticale et s'y termine près du glomérule.

d) Le tube contourné distal est situé dans la corticale.

e) Le tube collecteur plonge dans la médullaire et se termine à la pointe de la papille.

Alors que pendant longtemps on est resté ignorant du rôle de l'anse de

Henle et du tube collecteur dans la sécrétion rénale, les travaux de ces dernières années, ceux de Smith en particulier, ont permis de préciser les fonctions de ces deux éléments.

Vascularisation. — Innervation. — L'artère rénale se divise en arrivant au hile du rein en branches qui se divisent et se subdivisent elles-mêmes pour donner naissance à des artères lobulaires, puis arciformes, considérées comme terminales, dont les divisions donneront naissance aux artères afférentes des glomérules fortement musclées dont les changements de calibre régleront le débit vasculaire du glomérule. En sortant de celui-ci, le sang gagne l'artériole efférente puis se résout en un réseau capillaire entourant les tubes urinifères, en particulier les segments proximaux et distaux. Le calibre des artères afférentes est plus fort que celui des efférentes.

L'innervation sympathique et parasympathique est riche.

La différence de calibre entre l'artériole afférente et l'efférente contribue à maintenir une pression élevée dans le glomérule.

II. — FORMATION DE L'URINE

A. — FILTRATION GLOMÉRULAIRE

Le premier temps est une simple filtration du plasma sanguin. Un litre par minute de sang environ (25 % du débit cardiaque au repos) passe par les reins, soit en quatre ou cinq minutes la totalité de la masse sanguine.

Le peloton vasculaire et la capsule de Bowman jouent un rôle de filtre. L'énergie nécessitée par la filtration est fournie par la pression hydrostatique du sang qui est à peu près égale à 70 % de la pression dans l'aorte proche. Les capillaires sont donc beaucoup plus résistants que les autres capillaires du corps dans lesquels la pression est seulement de 25 à 30 mm de Hg. La pression osmotique des protéines plasmatiques s'oppose à la pression hydrostatique. Si on estime celle-ci à 75 mm de Hg environ, la pression osmotique à 30 mm de Hg et la pression interstitielle sur les capillaires eux-mêmes combinée à la résistance vasculaire dans le système à 20 mm de Hg, on voit qu'il reste environ 25 mm de Hg en pression de filtration.

Or, il est évident que la quantité de filtrat glomérulaire dépend de cette pression et de la quantité de sang passant dans les reins. A l'état normal ces facteurs sont maintenus constants par une série d'ajustements compensateurs.

Une chute tensionnelle trop importante diminuera cependant la filtration glomérulaire. Au-dessous de 70 mm Hg au niveau de l'aorte, ce qui correspond à une pression de 50 mm de Hg dans les capillaires glomérulaires, l'anurie apparaît.

Mais des causes pathologiques peuvent affecter la filtration telles que l'obstruction des capillaires glomérulaires, l'accroissement de la pression interstitielle par l'œdème ou l'inflammation, un obstacle à l'écoulement de

l'urine. La membrane glomérulaire peut aussi être lésée. Dans ce cas les éléments figurés du sang et les protéines plasmatiques peuvent parfois passer à travers les capillaires lésés et être excrétés dans l'urine.

Taux de filtration glomérulaire. — Chez l'adulte normal, un litre de sang filtré par deux millions de néphrons avec une pression de filtration de 25 mm de Hg, donne naissance dans la capsule de Bowman à 120 ml de filtrat glomérulaire par minute. Chimiquement, cette « préurine » est essentiellement constituée par du liquide extracellulaire, sans protéines et sans éléments figurés du sang.

B. — ACTION DU TUBULE

La composition de l'urine est tout à fait différente de celle du filtrat glomérulaire. La quantité d'urine arrivant à la terminaison du tube collecteur est aussi différente de la quantité filtrée. Les glomérules n'agissant que comme des filtres, la composition du filtrat dépend donc uniquement de la perméabilité de la membrane capillaire aux différents constituants du sang. Le résultat est que le filtrat contient bon nombre de substances importantes pour le métabolisme, telles que l'eau, le glucose, des amino-acides, des chlorures, mélangées à des substances de déchet telles que l'urée, la créatinine, l'acide urique. Et cependant, une plus ou moins grande quantité des substances utiles sont retenues par les reins grâce aux fonctions tubulaires. En réabsorbant et en sécrétant, les tubes modifient la composition du filtrat pour en faire de l'urine.

1° Réabsorption tubulaire.

Substances à seuil. — Certaines substances sont réabsorbées complètement quand leur concentration plasmatique est normale, mais apparaissent dans les urines, sont donc incomplètement réabsorbées, quand leur taux plasmatique est anormalement élevé. Elles sont dites « substances à seuil ». Le seuil peut être bas (comme pour l'urée, la créatinine et l'acide urique) quand la plus grande part n'est pas réabsorbée. Les substances utiles au métabolisme ont au contraire un seuil élevé (glucose et amino-acides).

Réabsorption du glucose. — Avec un taux de glycémie de 100 mg pour 100 ml de plasma, un taux de filtration de 120 ml par minute, chaque minute 120 mg de glucose passent dans le filtrat glomérulaire. Normalement, ce glucose est entièrement réabsorbé dans le tube proximal par suite d'un mécanisme enzymatique qui met en jeu un couplage de glucose avec le phosphate, et est catalysé par une Hexokinase, peut-être identique à celle de l'intestin qui fait ce même travail. Le glucose phosphorylé passe alors dans le sang capillaire où le complexe est brisé et le glucose libéré dans le sang. L'inhi-

bition de cette phosphorylation par la phloridzine provoque un « diabète phloridziné ».

Les possibilités de ce système enzymatique sont limitées. Si la glycémie s'élève à 2 g par litre avec une filtration glomérulaire identique, c'est 240 mg par minute que le tube aura à réabsorber du filtrat glomérulaire. L'excès au-dessus de 120 mg/mn sera réabsorbé jusqu'à saturation des possibilités enzymatiques qui normalement se tient autour de 180 mg/min. Le reste passera dans les urines. Il entraînera de l'eau avec lui, ce qui explique la polyurie des glycosuriques.

Le taux maximum auquel le glucose peut être réabsorbé est de 350 mg/mn. C'est la TmG (tubular maximum for glucose). Si la filtration glomérulaire diminue, la glycémie s'élèvera, sans glycosurie. Les possibilités de réabsorption du glucose s'élèvent dans le diabète et l'hyperthyroïdisme. Les extraits thyroïdiens les élèvent, l'insuline les réduit.

Réabsorption de l'eau. — La plus grande partie de l'eau est réabsorbée dans le tubule. Sur 100 ml de filtrat glomérulaire, normalement 1 ml seulement atteint le tube collecteur.

a) **Réabsorption obligatoire.** — L'eau est tout d'abord réabsorbée comme solvant d'autres substances comme le glucose et le sodium. Le liquide tubulaire tend à devenir hypotonique par rapport au liquide interstitiel des cellules tubulaires, du fait de la réabsorption des substances dissoutes et la préurine perd alors de l'eau pour réaliser l'isoosmolarité. C'est la *réabsorption obligatoire* puisqu'elle se réalise en dehors de toutes considérations des besoins de l'organisme. Elle siège dans le tube proximal, probablement aussi dans la branche descendante de l'anse de Henle du fait de l'hypertonicité du liquide interstitiel consécutif à la réabsorption des électrolytes dans le tube proximal. Quand la préurine atteint le tube distal, 80 % de son volume initial ont disparu. Il est possible que dans la glycosurie les échanges osmotiques se fassent en sens inverse, ce qui expliquerait la polyurie.

Les diurétiques mercuriels inhibent temporairement la réabsorption du sodium, ce qui provoque une diurèse osmotique.

b) **Réabsorption facultative.** — Il semble résulter de recherches récentes par microponction du néphron du rat que la concentration finale de l'urine en rapport avec les besoins hydriques de l'organisme dépend d'une réabsorption facultative qui siège dans le tube distal et le tube collecteur. Ce mécanisme résulte de l'action de l'hormone antidiurétique hypophysaire. Il semble que le cortex surrénalien sécrète une hormone antagoniste de cette dernière, donc stimulant la diurèse. La réabsorption normale résulterait de l'intervention de ces deux hormones.

Selon Verney, le mécanisme antidiurétique de l'hormone post-hypophysaire est contrôlé par des osmorécepteurs localisés dans la région hypothalamique antérieure. En cas de *dilution* sanguine par exemple, ces osmorécepteurs transmettent à l'hypophyse postérieure, par voie nerveuse, des influx *inhibiteurs* de sa sécrétion d'hormone antidiurétique (voir schéma n° 71). Il en résulte une diurèse aqueuse abondante. L'inverse se produit en cas d'hyper-

tonicité sanguine. Ce mécanisme rénal réagissant à l'H. A. D. est extrêmement sensible. C'est pourquoi la recherche du pouvoir de concentration maximum du tubule est une épreuve d'exploration de la fonction rénale.

Un certain nombre de drogues, dont l'alcool, diminuent la sécrétion d'H. A. D. et augmentent la diurèse. Les agressions en général et certaines drogues anesthésiques font l'inverse et provoquent une production excessive d'hormone antidiurétique, ce qui explique l'oligurie post-opératoire par exemple.

Au niveau du tube distal où la réabsorption facultative commence, la cellule tubulaire doit soutirer de l'eau d'un liquide tubulaire dont la tonicité est la même que celle du liquide péritubulaire. Cela nécessite un transfert

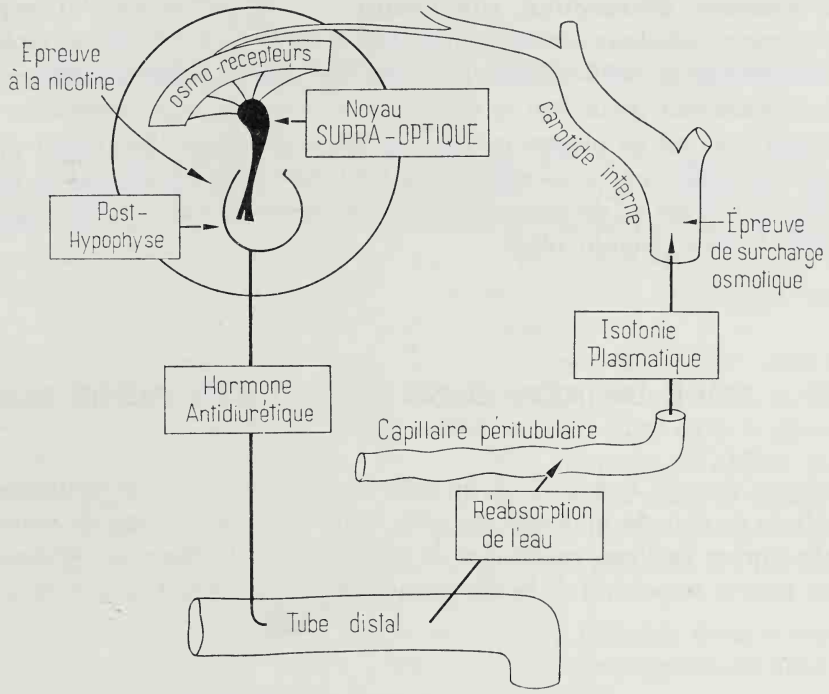


FIG. 71. — *L'arc réflexe osmo-hormonal de Verney* (d'après P. LABADIE).

actif et donc de l'énergie pour accomplir un travail qui s'exercera contre un gradient osmotique. L'urine qui n'a encore qu'un poids spécifique de 1 010 verra celui-ci atteindre 1 015. Ce pouvoir de concentration est affaibli en cas de lésions rénales. Si ce pouvoir est maximum, la plus petite quantité d'urine nécessaire à l'excrétion des déchets organiques est de 700 ml. En cas de lésions tubulaires, cette quantité augmente et les possibilités de faire varier sa concentration disparaissent. Le poids spécifique de l'urine reste à 1 010, ce que la réabsorption obligatoire est capable de faire seule.

2° *Sécrétion tubulaire.*

On pense que lorsque le taux sanguin de créatinine s'élève au-dessus de la normale les tubules peuvent en sécréter. De même pour l'acide urique, le potassium, et on peut aussi considérer que la sécrétion d'ions Hydrogène

est une fonction sécrétoire des tubules. Mais ce sont surtout de nombreuses substances étrangères à l'organisme qui mettent en évidence ce mécanisme sécrétoire. Ce sont par exemple les colorants (phénol-sulfone-phtaléine), le Diodrast (employé pour l'urographie), l'acide para-amino-hippurique, certains antibiotiques (pénicilline).

Les recherches ont montré que les sources énergétiques pour ce transport actif provenaient de l'oxydation du succinate et d'autres acides du cycle tricarboxylique. Les inhibiteurs de la succinique oxydase altèrent la sécrétion de la phénol-sulfone-phtaléine et du para-amino-hippurate.

Le pouvoir d'excrétion maximum. — Il est mesuré et exprimé par la capacité tubulaire sécrétoire maxima. Pour le P. A. H. elle est de 80 mg par minute chez le sujet normal. Les composés iodés utilisés en radiographie peuvent également permettre la recherche de cette capacité sécrétoire. Pour le diodrast, 700 ml de plasma en sont épuisés par minute. En tenant compte des 120 ml épuisés par le glomérule, 580 ml sont donc épurés par le tubule. Par ailleurs, ces 700 ml de plasma/mn (correspondant à 1 200 ml de sang/min.) mesurent le flux sanguin rénal.

III. — RÔLE DU REIN DANS L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE

Le rein, nous le savons, joue un rôle considérable dans la régulation des électrolytes et dans le maintien du pH. Mais il est intéressant de noter que la réabsorption de l'eau en diluant le milieu extracellulaire est certainement déjà un facteur important de la diminution de concentration en ions H^+.

A. — RÉABSORPTION DES ÉLECTROLYTES

Le sodium, principal cation, le chlore et le bicarbonate, principaux anions du milieu extracellulaire et du filtrat glomérulaire, sont sélectivement réabsorbés, surtout dans le tube proximal. En général, la réabsorption du chlore à l'état normal est parallèle à celle du sodium.

Le potassium se trouve également en petites quantités dans le liquide extracellulaire et le filtrat glomérulaire. En cas d'excrétion potassique massive, la clearance du potassium peut excéder la filtration glomérulaire, ce qui indique qu'une sécrétion tubulaire s'ajoute à la filtration. Mais même à l'état normal tout le potassium filtré est réabsorbé dans le tube proximal. Donc, celui qui apparaît dans l'urine y a été ajouté par une sécrétion tubulaire dans le tube distal. Cette sécrétion potassique est étroitement liée à l'échange avec l'ion H^+ et au maintien de l'équilibre acide-base. Nous y reviendrons.

Ces faits permettent de comprendre pourquoi, en cas d'insuffisance rénale

chronique, quand la filtration réduite provoque une élévation de l'urée sanguine qui est uniquement excrétée par filtration, au contraire le taux du potassium plasmatique reste normal ou à peine élevé. La sécrétion tubulaire du potassium ne disparaît qu'à la phase terminale des maladies rénales chroniques.

Les hormones cortico-surrénales, l'aldostérone en particulier, favorisent la réabsorption du sodium et l'excrétion potassique. Dans la maladie d'Addison il y a une perte exagérée de sodium et une rétention potassique. C'est l'inverse dans l'hypercorticisme (aldostéronisme).

B. — MÉCANISME RÉGULATEUR DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Les reins sont indispensables à l'élimination des acides non volatils, issus du métabolisme, tels que les corps cétoniques, l'acide sulfurique, produit du métabolisme des protéines, l'acide phosphorique produit du métabolisme des phospholipides. Ces acides, tamponnés par les cations sériques, sont filtrés tout d'abord dans les glomérules. Le cation est réabsorbé en échange avec un ion H^+. Cet échange est réalisé de la façon suivante :

Sous l'action catalysante de la carboanhydrase, de l'acide carbonique (HCO_3H) est formé dans la cellule du *tube proximal* à partir du CO_2 et de H_2O plasmatique. Un H^+ est alors échangé contre un Na^+ filtré dans le glomérule et atteignant le tube proximal. $CO_3H^- + Na^+$ donnent CO_3HNa qui est restitué au plasma, alors que l'ion H^+ se lie à un anion dans le tubule pour donner un acide qui peut être l'acide carbonique, l'acide phosphorique ou l'acide chlorhydrique suivant que le Na^+ aura été soustrait à l'un des sels de ces acides après leur filtration (*Fig.* 72).

S'il s'agit de CO_3H_2, le CO_2 sera repris un peu plus bas dans le néphron et seule l'eau restera dans l'urine. Il est à noter que le bicarbonate filtré n'est pas celui qui est réabsorbé.

Quand les bicarbonates ont été entièrement réabsorbés, la sécrétion d'ions H^+ se réalise alors avec un sel de l'acide phosphorique, Na_2HPO_4 qui se trouve transformé en NaH_2PO_4, ce qui abaisse le pH urinaire.

Mais la production d'ammoniaque par les cellules du tube distal permet aussi une économie de cations. L'ammoniaque provient de la désamination de la glutamine par la glutaminase. NH_3 réagit directement avec l'ion H^+ pour donner un ion ammonium. Plus le pH urinaire sera bas, plus la production de l'ammoniaque sera activée. C'est ainsi qu'elle grandira dans les états acidosiques et diminuera dans l'alcalose. Dans les conditions normales, 30 à 50 *m*E*q* d'ions H^+ sont éliminés journellement en combinaison avec NH_3 et 10 à 30 *m*E*q* en tant qu'acides titrables, tamponnés avec un phosphate.

Influence de la tension en CO_2 sur la réabsorption des bicarbonates. — Une élévation de la pCO_2 accélère la formation de HCO_3H et la sécrétion des ions hydrogène par les cellules tubulaires. L'inverse se produira en cas de chute de la pCO_2 du liquide extracellulaire, réduisant

alors la réabsorption des bicarbonates. En cas d'acidose respiratoire la compensation rénale aboutira à une élévation du taux des bicarbonates par réabsorption tubulaire. En cas d'alcalose respiratoire au contraire, les bicarbonates seront éliminés dans les urines. Dans les deux cas le mécanisme abou-

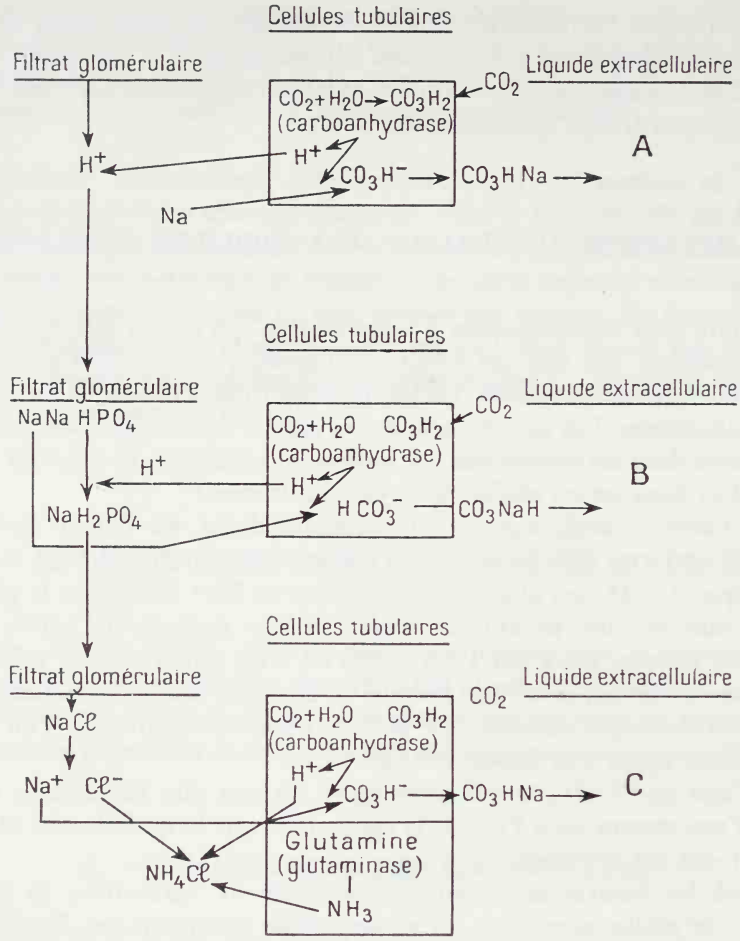


FIG. 72.
Les trois principaux mécanismes rénaux d'élimination des ions H et de récupération des cations (Na).

tira au maintien d'un rapport normal de l'acide carbonique sur les bicarbonates $\frac{CO_3H_2}{BCO_3H} = \frac{1}{20}$.

Rôle de l'anhydrase carbonique. — Cette diastase peut être inhibée par les dérivés sulfamidés. Le plus puissant est l'acétazolamide (Diamox). Après administration de cette drogue les urines deviennent alcalines par excrétion accrue de bicarbonates urinaires. L'excrétion ammoniacale décroît, celle en K s'accroît. La drogue rend service en clinique par la perte sodée et hydrique qu'elle favorise et qui améliore les malades hypertendus et les insuffisants cardiaques.

Rapport entre l'excrétion potassique et l'équilibre acido-basique. — L'administration d'un excès d'ions K^+ provoque une diminution de la concentration en ions H^+ dans les cellules et une acidose des liquides extracellulaires avec excrétion d'urine alcaline. Inversement, la déplétion potassique est associée à une alcalose extracellulaire, une acidose intracellulaire, suivie d'une urine très acide. On voit ce dernier tableau chez les malades traités par cortisone ou ACTH par exemple ou en phase post-opératoire quand on a laissé s'installer une déplétion potassique importante. Dans ce dernier cas l'alcalose est également accompagnée d'hypochlorurie et l'on ne peut corriger ces perturbations qu'avec du chlorure de K. On constate alors une chute des bicarbonates sériques, une élévation des chlorures et une élévation du pH urinaire.

Nous avons noté précédemment que le potassium était sécrété par les tubes rénaux distaux. Le même mécanisme qui permet la sécrétion d'ions H^+ permet celle de K^+ en échange d'ions Na^+. En général, le mécanisme régule la somme des ions K^+ et H^+ excrétés. En cas de déplétion potassique avec acidose intracellulaire, ce sont les ions hydrogène qui sont surtout excrétés. Les bicarbonates sont activement réabsorbés et l'urine est acide.

De même si l'on administre du bicarbonate de Na en quantité exagérée, on abaisse la concentration intra- et extracellulaire en ions hydrogènes. Dans les cellules tubulaires l'abaissement de la concentration en ions H^+ permet une augmentation de la sécrétion potassique car il existe une compétition entre ions H^+ et K^+ dans le tube distal. Ainsi, une excrétion potassique exagérée est la conséquence de l'administration exagérée de bicarbonate de Na^+. Mais la simple hyperventilation suffit à augmenter l'excrétion potassique de 87 à 266 *m*Eq par minute.

Le Diamox en inhibant la carbonhydrase accroît les pertes en potassium urinaire en réduisant la concentration en ions H^+ dans la cellule tubulaire rénale.

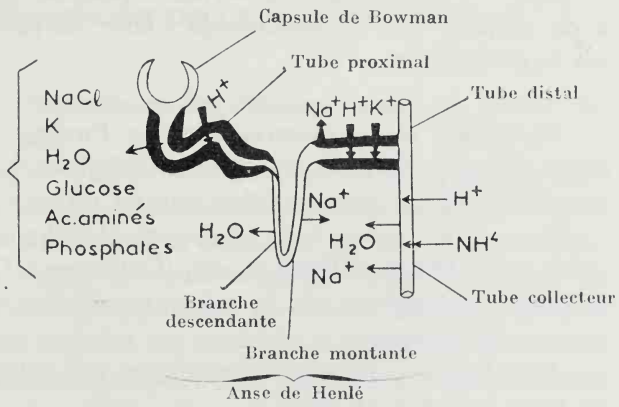


FIG. 73. — *Échanges Hydro-électrolytiques segmentaires.*

Révision d'ensemble, par segment, des transports hydriques et électrolytiques dans le néphron (*Fig.* 73). — 1° **Tube proximal.** — NaCl = 85 % de la quantité filtrée sont réabsorbés. Il s'agit, semble-t-il, d'un transport actif qui serait inhibé par les diurétiques mercuriels en partie. On peut aussi invoquer ce transport actif du fait que le sang capillaire, s'il est isoélectrolytique au liquide tubulaire qui n'est que son filtrat, n'est pas isoonkotique du fait de la présence des protéines.

— K^+. La totalité filtrée est réabsorbée. Il s'agit d'un transport actif.

— H_2O. 85 % de la quantité filtrée sont réabsorbés en suivant la réabsorption des électrolytes et de différentes substances (glucose, acides aminés).

2° **Branche descendante de l'anse de Henle.** — H_2O : réabsorbée en partie du fait de l'hypertonicité du liquide interstitiel peritubulaire. Action de l'A. D. H. possible à ce niveau. L'hypertonicité du liquide tubulaire est constatée.

3° **Branche ascendante de l'anse de Henle.** — Na^+ : réabsorbé activement. L'hypotonicité du liquide tubulaire et l'hypertonicité du liquide interstitiel sont constatées à son niveau.

H^2O : l'imperméabilité à l'eau de ce segment explique également que l'hypotonicité résultant de la réabsorption du Na^+ ne soit pas contrebalancée.

4° **Tube contourné distal.** — Na^+ : est échangé contre H^+ et permet la réabsorption des bicarbonates.

K^+ : est échangé aussi contre Na^+. L'acétazolamide en inhibant la carboanhydrase interdit l'échange entre Na^+ et H^+ et accroît celui entre Na^+ et K^+. On constate une augmentation dans l'urine du bicarbonate et du K^+. On admet que la sécrétion de H^+ et de K^+ contre Na^+ est régie par le même mécanisme. H^+ ou K^+ sont choisis préférentiellement suivant les concentrations intracellulaires en H^+ ou en K^+, ainsi que suivant la quantité de Na^+ intratubulaire sur les lieux de l'échange.

H_2O : importante réabsorption d'eau, d'où retour de l'isotonicité avec le plasma. C'est le siège de l'action de l'A. D. H.

5° **Tube collecteur.** — Na^+ : c'est là que s'opère également une réintégration active du Na^+ avec échange contre H^+ et la sécrétion de NH_3.

Le transport du Na^+ semble donc lié partout à un transport actif avec échange suivant les segments contre H^+, K^+ ou NH_3.

H_2O : il semble qu'une certaine quantité d'eau soit également résorbée à ce niveau, qui est proche de l'anse de Henlé où le liquide interstitiel est hypertonique.

Variation de concentration de l'urine. — Le filtrat glomérulaire étant isotonique au plasma, l'urine définitive étant diversement concentrée, le tube rénal est donc capable soit de diluer soit de concentrer le filtrat.

Ce sont les travaux de nombreux chercheurs depuis 1951 (Wirz, Kuhn et Hargitay (Bâle), Ullrich et coll. (Göttingen), Gostschalk et Mylle, Berliner, Levinski et Davidson (U. S. A.) en particulier qui ont permis d'éclaircir un peu ce mécanisme.

Actuellement, malgré l'incertitude qui persiste sur de nombreux faits, on peut les résumer ainsi :

Tout d'abord on constate que l'urine subit des variations de concentrations que nous avons notées au passage et qui sont *obligatoires*, ni le diabète insipide, ni l'antidiurèse, ni la diurèse osmotique ne les modifiant. Ce sont celles qu'elle présente du glomérule à la fin de l'anse de Henle :

— Isotonique au plasma dans le tube proximal du fait de la réabsorption parallèle des électrolytes, de substances variées et de l'eau.

— Fortement hypertonique dans le coude de l'anse de Henle du fait de la réabsorption d'eau dans la branche descendante.

— Hypotonique à son entrée dans le tube distal par réabsorption de Na dans la branche ascendante.

L'urine parvenant au tube distal étant toujours hypotonique, c'est forcément dans ce tube et le canal collecteur que les variations de concentrations interviendront.

Concentration. — Dans ce cas :

— L'urine devient isotonique dans le tube distal par réabsorption électrolytique d'une part, par action de l'A. D. H. (réabsorption d'eau facilitée par l'action de cette hormone sur la membrane des cellules tubulaires) d'autre part. Mais l'urine ne sort jamais hypertonique du tube contourné distal.

— Dans le tube collecteur proche de la branche ascendante de l'anse de Henle il semble que l'eau est réabsorbée du fait de l'hypertonicité du liquide interstitiel. En effet, celui-ci est très hypertonique, fortement chargé par le NaCl venant de la branche ascendante de l'anse de Henle. L'A. D. H. paraît faciliter cette réabsorption d'eau.

L'urine sort finalement concentrée.

Dilution. — L'urine, hypotonique à son entrée dans le tube distal, le reste pendant la traversée de celui-ci, du fait de l'absence de sécrétion d'A. D. H.

— Il en sera de même dans le tube collecteur où la réabsorption d'urée et de Na^+ accentuera la dilution.

En résumé, la concentration de l'urine est surtout le fait du tube collecteur, sa dilution celui du tube contourné.

C. — CONTRÔLE ENDOCRINIEN DE LA FONCTION RÉNALE

Ce contrôle tient sous sa dépendance les échanges actifs au niveau des tubes rénaux de l'eau et des sels.

Nous ne reviendrons pas sur l'action de l'*hormone antidiurétique post-hypophysaire* (H. A. D.) qui dirige la réabsorption de *l'eau* au niveau du tube distal. Il faut insister sur ce fait que cette action découle d'un mécanisme chemosensible et réagit à des différences de *concentrations* du milieu intérieur. En l'absence de cette sécrétion on voit apparaître un diabète insipide. D'autre part, cette hormone, comme la majorité des sécrétions hormonales, est détruite par le foie. L'insuffisant hépatique montrera donc une tendance à la rétention hydrique.

En ce qui concerne les *électrolytes*, ce sont les hormones cortico-surrénales qui commandent et principalement *l'aldostérone*, environ mille fois plus puissante en cela que l'hydrocortisone. Associée à la rétention sodée, existe une hypersécrétion potassique du fait de l'échange entre le potassium intracellulaire et le sodium extracellulaire d'une part, l'excrétion tubulaire accrue du K^+ d'autre part. Cependant, les actions de l'hormone sur le Na^+ et sur

le K^+ paraissent moins liées qu'on a pu le croire primitivement et peuvent être parfois dissociées.

La sécrétion surrénale dépend elle-même de la sécrétion d'A. C. T. H. par l'hypophyse antérieure. Mais il semble bien que la sécrétion d'aldostérone soit mise en jeu par les variations *de volume* des liquides extracellulaires et qu'elle est indépendante de la concentration sodée ou de la charge globale en Na^+ de l'organisme (*Fig.* 47).

La question est encore controversée pour savoir d'où partent les stimuli volumétriques. Certaines expériences semblent montrer l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone par la striction de la veine cave inférieure au-dessus du diaphragme de façon à ce que la pression fémorale atteigne 10 cm d'eau. Or, la section des vagues n'interrompt pas la sécrétion d'aldostérone, mais interdit par contre la chute secondaire de cette sécrétion au moment où l'on supprime la constriction cave.

Parallèlement, quand le potassium est éliminé de l'alimentation, la sécrétion d'aldostérone diminue. L'inverse se produit avec un large apport de K^+. L'action du K sur la sécrétion d'aldostérone paraît bien distincte des changements volumétriques du M. E. C. La localisation de l'action de l'aldostérone a été trouvée se faire sur les tubes proximal et distal. Aucune action de l'hormone ne paraît pouvoir être retenue sur l'anse ascendante de Henle. Par contre, elle paraît agir sur le tube collecteur (Vesin).

Quant au *Cortisol*, il agit à la fois sur les électrolytes et sur la réabsorption de l'eau qu'il diminue. Cette action qui se localise sur les cellules tubulaires est analogue à celle de l'A. D. H. : elle en diminue la perméabilité. Il est possible qu'elle se fasse également sentir sur le tube collecteur.

De toute façon, Aldostérone et Cortisol agissent ensemble et nous n'en voyons que l'effet global.

D. — APPENDICE

1° La représentation cybernétique de cette régulation est schématisée sous une forme très simplifiée dans la figure 47. Nous comprenons pourquoi le rein y fonctionne en « tendance » puisque, en définitive, son travail est essentiellement un travail de réabsorption pour les principaux éléments constitutifs du filtrat glomérulaire et que cette réabsorption règle l'excrétion d'ions H^+. La finalité de l'organe réside donc dans l'excrétion de ce dernier car on ne voit pas pourquoi il existerait une filtration glomérulaire si ce n'était pour fournir une raison d'être à la réabsorption tubulaire. Si le rein fait une « économie de bases », suivant l'expression classique, c'est parce qu'il assure la fuite des ions H^+. Or, cette fuite doit être d'autant plus grande que la concentration de cet élément dans le milieu intérieur est elle-même plus importante. C'est la raison de son travail en tendance apparent.

Son rôle dans la régulation du pH est immédiatement évident dans un schéma cybernétique. Pourtant, le pH, objectif final de son comportement, ne semble pas intervenir directement sur son fonctionnement. Par contre, le schéma cybernétique met en évidence les corrélations extrarénales entre le pH et les facteurs qui règlent le fonctionnement rénal, à savoir la concentration extracellulaire en CO_2, en Na, la ventilation et la pression artérielle. Le rein fonctionne donc comme un servo-mécanisme, car sa commande est extérieure à lui, dépendant des fac-

teurs précédents, lesquels agissent eux-mêmes sur les corrélations hormonales dont nous avons vu l'importance dans la réabsorption tubulaire.

2° Un certain nombre de faits mis en évidence récemment méritent aussi d'être mentionnés, car ils permettent d'entrevoir une base métabolique et cellulaire au fonctionnement rénal.

Nous avons déjà insisté sur le rôle de la carboanhydrase. Mais de nombreux auteurs s'étonnent de constater que cette diastase qui, dans le rein et l'estomac permet l'excrétion des ions H^+, aboutit dans le pancréas à l'excrétion des bicarbonates. A notre avis on oublie trop que ces différents processus sécrétoires sont placés en « bordure » de l'organisme avec le milieu extérieur. Ce dernier est présent dans la lumière du tube rénal, dans la cavité gastrique et dans la lumière des tubes excréteurs du pancréas. Il n'a pas, à ces différents endroits, la même composition, ni le même pH. D'autre part, le milieu intérieur qui est le même pour ces différents organes et qui baigne l'autre face des cellules excrétrices est vraisemblablement influencé par leurs sécrétions elles-mêmes. Il n'est sans doute pas indifférent que la sécrétion d'HCl gastrique survienne avant la sécrétion pancréatique et aboutisse à une alcalinisation du L. E. C.

En ce qui concerne la cellule tubulaire rénale, la carboanhydrase n'a d'autre rôle que de favoriser la synthèse endocellulaire rapide de $CO_3H^- + H^+$ et elle ne peut intervenir directement sur le transfert de l'ion H^+. Ce transfert nous paraît commandé par la polarité de la cellule tubulaire qui se trouve en contact, d'un côté avec le milieu extérieur, de l'autre avec le milieu intérieur. Or, le liquide de filtration glomérulaire, d'où l'oxygène et les protéines sont absents, a perdu avec le premier la possibilité de se repolariser, avec les secondes un élément essentiel de tamponnement de son équilibre acide-base. La membrane de la cellule tubulaire, à son contact, doit être dépolarisée. Cette hypothèse que nous formulons avec Jouany, paraît être soutenue par l'étude réalisée sur la vessie de crapaud (Ussing, Leaf). Celle-ci est constituée par une seule couche de cellules muqueuses supportées par une fine couche de tissu conjonctif contenant quelques fibres musculaires lisses et bordée par une couche unique de cellules séreuses du côté opposé à la muqueuse. Or, chez l'animal intact la surface au contact de l'urine est chargée négativement, la surface séreuse positivement et il existe entre les deux une différence de potentiel de 10 à 119 millivolts. Cette membrane transporte activement le sodium de la cavité vésicale vers les espaces lacunaires, les anions Cl'^- semblant suivre passivement. La même polarisation paraît exister dans la cellule tubulaire des mammifères, et bien qu'il soit hasardeux d'inférer de ces résultats, directement, au transport actif dans le rein humain, on est bien obligé de constater qu'ils entrent dans le cadre général de la physiologie cellulaire. Qu'une membrane soit dépolarisée au contact d'un milieu dont la composition est assez éloignée de celle du milieu intérieur, et qui, à vrai dire, fait déjà partie du milieu extérieur, qu'au contact de cette membrane le sodium rentre et que le métabolisme cellulaire le rejette au niveau de la face opposée, en maintenant ainsi la polarisation de cette face au contact du milieu intérieur, n'est pas pour nous étonner, si nous ajoutons que dans la cellule tubulaire les systèmes biocatalytiques sont placés suivant un arrangement spatial spécifique, situé dans l'axe du transport.

Les travaux de ces dernières années ont apporté aussi quelques lumières sur le rôle de ces processus biocatalytiques tubulaires. Le transport actif des ions est lié à une production d'énergie analogue à celle des autres cellules de l'organisme : glycolyse et phosphorylations oxydatives, l'action de ces dernières étant largement prédominante. La consommation d'oxygène du rein est la plus importante de tous les organes, dépassant celle du foie et du cerveau par gramme de tissu. Cependant, le blocage des phosphorylations oxydatives par le dinitrophénol ne gêne pas la réabsorption des sucres, des acides aminés, du sodium et du potassium, qui est gouvernée par un autre processus métabolique actuellement inconnu. Mais l'action de la phloridzine se ferait par l'intermédiaire d'un découplage empêchant la transformation de l'A. D. P. en A. T. P. On a pu montrer que la phosphorylation oxydative est une fonction essentiellement tubulaire, alors que les glomérules tirent leur énergie de la glycolyse, comme la zone médullaire.

Enfin, si l'hypothèse que nous avançons d'un déterminisme du fonctionnement rénal par la composition même du liquide présent dans le tubule est exacte, on peut comprendre que

cette composition variant avec l'activité étagée des cellules tubulaires, en retour, l'action de ces dernières s'exercera différemment suivant les étages du néphron auquel on la considère. Il existe là, sans nul doute, un système complexe de régulation avec rétroactions que nous ne faisons que commencer à entrevoir.

IV. — EXPLORATION FONCTIONNELLE RÉNALE

Clearance. — Pour exprimer quantitativement le taux d'excrétion par les reins d'une substance donnée, on mesure fréquemment sa clearance. C'est le volume de sang ou de plasma contenant la quantité de cette substance excrétée dans l'urine en une minute. Autrement dit, la clearance d'une substance c'est la quantité de sang ou de plasma débarrassée de cette substance par le fonctionnement rénal en une minute.

Puisque dans le rein on peut distinguer :

1° Une filtration glomérulaire.

2° Une réabsorption tubulaire.

3° Une excrétion tubulaire.

la recherche des clearances permettra l'étude de chacun de ces phénomènes séparément. En effet :

— Si la substance dont on mesure la clearance est excrétée uniquement par le glomérule, sa clearance sera égale au filtrat glomérulaire. C'est le cas de l'inuline, du Mannitol.

— Si la substance est partiellement réabsorbée par le tube, la différence entre sa clearance et la clearance glomérulaire à l'inuline donne le degré de réabsorption partielle. C'est le cas de l'urée.

— Si la substance est en plus excrétée par le tube, sa clearance représente la somme de la clearance glomérulaire et de l'excrétion tubulaire (Cas du P. A. H., du Diodrast, du Ténébryl).

On peut illustrer cette mesure par la description de la clearance à l'inuline.

Clearance à l'inuline. — Le polysaccharide est filtré par le glomérule mais n'est pas sécrété ni réabsorbé par le tubule. Sa clearance va donc explorer la filtration glomérulaire exclusivement. Le Mannitol peut d'ailleurs être également utilisé dans ce but. La clearance à l'inuline varie avec la taille. On l'exprimera donc en prenant pour base une taille donnée. La clearance normale à l'inuline est de 120 ml par 1,73 mètre carré de surface corporelle. Pour faciliter l'interprétation, les résultats sont généralement calculés (clearance corrigée) en prenant pour base le ml par 1,73 mètre carré. Il est inutile, pendant une épreuve de clearance, de maintenir un niveau plasmatique constant de la substance étudiée. En mesurant simultanément le taux plasmatique d'inuline et la quantité excrétée dans un temps donné, les éléments nécessaires au calcul sont réunis dans la formule :

$$\text{Cin} = \frac{U \times V}{B}$$

où

Cin = clearance à l'inuline (ml par minute).

U = inuline urinaire (mg pour 100 ml)

B = inuline sanguine (mg pour 100 ml)

V = volume d'urine (en ml par minute).

Clearance de la créatinine. — Pour un taux normal de créatinine sanguine, ce métabolite est filtré par le glomérule, mais ni sécrété, ni réabsorbé par les tubes. Sa clearance mesure donc également le taux de filtration glomérulaire. Il ne réclame pas d'injection intraveineuse de substance test. Il est donc agréable à utiliser en clinique.

La clearance à la créatinine a une valeur normale de 95 à 105 ml par minute.

Clearance de l'urée. — On apprécie souvent, grâce à elle, en clinique, le fonctionnement rénal. On donne à boire un verre d'eau au sujet pour assurer une diurèse correcte. Une heure plus tard, le patient vide sa vessie et un échantillon de sang est prélevé. Une heure plus tard encore, un nouveau recueil des urines est réalisé. On dose l'urée dans ces différents échantillons. Si le volume d'urine excrété est inférieur à deux ml par minute, le test n'est pas valable.

La clearance de l'urée est normalement de 75 ml/min. Cela signifie que la quantité maxima d'urée retirée du sang par les reins en une minute est équivalente à celle normalement contenue dans 75 ml de sang. Cette clearance est plus faible que celle de l'inuline, ce qui indique qu'une partie de l'urée filtrée est réabsorbée par les tubes rénaux.

Inversement, certaines substances comme le para-amino-hippurate (P. A. H.), qui sont à la fois filtrées et excrétées, ont une clearance plus élevée que l'inuline.

Dans le cas de l'urée, la réduction de sa clearance est surtout due en pathologie à la réduction de sa filtration.

Mesure du débit circulatoire rénal. — Le P. A. H. est filtré par le glomérule et sécrété par les tubules. A basse concentration sanguine (2 mg ou moins pour 100 ml de plasma) le P. A. H. est complètement enlevé du sang dans le temps d'un seul passage du sang dans les reins. La quantité de P. A. H. trouvée dans l'urine mesure ainsi le volume de plasma débarrassé de cette substance dans l'unité de temps. En d'autres termes, la clearance au P. A. H. pour un faible taux sanguin mesure le débit circulatoire rénal. Il est de 574 ml par minute pour une surface corporelle de 1,73 mètre carré. Connaissant le rapport $\frac{\text{Plasma}}{\text{Globules}}$ grâce à l'hématocrite, on peut en déduire le débit sanguin rénal qui est en moyenne de 1 115 ml/min.

Malheureusement, en pathologie, l'épuration totale du sang par le rein est rare, et s'il reste un peu de P. A. H. dans la veine rénale la mesure est erronée. Il faut donc avoir recours à la mesure réelle du flux rénal par prélèvement direct dans la veine rénale et l'application du principe de Fick. Cette recherche n'est qu'exceptionnellement réalisée.

Test à la phénol=sulfone=phtaléine (P. S. P.). — Il consiste à mesurer le taux d'excrétion du colorant dans l'urine après injection intramusculaire ou mieux intraveineuse. Les urines sont recueillies 15, 30, 60 et 120 minutes après. Si 25 % ou plus de la P. S. P. injectée sont excrétés dans les premières 15 minutes, le test est normal. 60 % du colorant sont normalement excrétés dans la première heure et 20 à 25 % dans la seconde. Mais l'information la plus utile est celle du premier quart d'heure. Le colorant est excrété par les tubules.

Test de concentration. — L'incapacité pour les reins de remplir un travail de réabsorption est un signe précoce d'insuffisance fonctionnelle. La détermination de la densité de l'urine après une période de privation d'eau

devient ainsi un test intéressant de la fonction rénale. Si le rein ne peut remplir aucun travail, la densité urinaire est celle du filtrat glomérulaire : 1 010.

Épreuve de Volhard : le sujet, à jeun et après avoir vidé sa vessie, boit 1 500 ml d'eau ou de thé léger en 30 à 45 minutes. Il reste au lit, urine toutes les demi-heures. Quatre heures après, déjeunera sans liquide et restera jusqu'au lendemain au régime sec.

Densité et volume de chaque échantillon d'urines seront enregistrés.

Un sujet normal éliminera la surcharge de 1 500 ml en 2, 3 ou 4 heures. La densité pourra atteindre 1 002. Mais ensuite, la densité augmentera pour atteindre 1 030 pendant le jour et la nuit suivante.

L'incapacité du rein à concentrer est signe d'une lésion tubulaire. Son incapacité à excréter une quantité importante d'urine diluée, à une lésion glomérulaire.

Épreuve d'épuration uréique (Ambard). — Lorsque la concentration de l'urée urinaire est constante, la quantité excrétée (D) est proportionnelle au carré de la concentration de l'urée dans le sang (Ur).

— Lorsque la concentration de l'urée sanguine est constante, la quantité excrétée par le rein est liée à la racine carrée de l'urée dans l'urine (C), soit la formule globale :

$$\frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \times \sqrt{C}}{5} \times \frac{70}{P}}} = K$$

Ur = taux de l'urée sanguine.
D = quantité urée excrétée par 24 heures dans l'urine.
C = concentration de l'urée dans l'urine.
P = poids du sujet.

K est voisin de 0,07 normalement et s'élève parallèlement à une moins bonne élimination de l'urée.

Les tests de clearance sont beaucoup plus précis.

V. — L'URINE

Caractères. — Volume. — 600 ml à 2 500 ml par 24 heures chez l'adulte normal. Dépend de la quantité d'eau ingérée, de la température extérieure, de l'alimentation, de l'état physiologique. Il est en relation avec l'intensité de la ventilation. Certaines boissons (thé, café, alcool) ont un effet diurétique.

Densité. — Entre 1 003 et 1 030 suivant la concentration des substances dissoutes. 50 g de substances solides dissoutes dans 1 200 ml d'eau en moyenne par jour.

Réaction. — Normalement acide (pH autour de 6,0). En cas d'alimentation protéique l'acidité croît du fait de l'excès de phosphates et de sulfates produits par le catabolisme protéique.

L'urine devient alcaline après émission par transformation de l'urée en ammoniaque.

Couleur. — Jaune pâle. Elle varie avec la concentration des substances dissoutes. Le pigment principal est l'urochrome. De petites quantités d'urobiline et d'hématoporphyrine s'y trouvent aussi.

La couleur peut varier à l'état pathologique (ictères, fièvres, hémoglobinuries et hématuries, etc...). Certains colorants agissent aussi sur sa coloration (bleu de méthylène). L'urine,

normalement transparente, peut être troublée si elle est alcaline par la précipitation du phosphate de calcium.

Odeur. — Normalement sans odeur à l'état frais. L'acétone peut la rendre odorante.

Composition. — Quantités par 24 heures :

ÉLÉMENTS MINÉRAUX.

Chlorures (comme NaCl) 10 (9-16) g.
Na (varie avec l'alimentation) 4 g normalement.
Phosphore : 2,2 (2-2,5) mg.
Potassium (varie avec l'alimentation) : 2 g.
Soufre (comme SO_3) : 2 (0,7-3,5) g.
Calcium : 0,2 (0,1-0,2) g.
Magnésium : 0,15 (0,05-0,2) g.
Iode : 50 à 250 µmg.

ÉLÉMENTS ORGANIQUES.

Azote total : 25-35 g.
Urée (varie avec l'alimentation) : 20-30 g.
Créatine : 1,4 g.
Ammoniaque : 0,7 (0,3-1) g.
Acide urique : 0,7 (0,5-0,8) g.
Amino-acides : 0-0,2 g.
Créatine : 60 à 150 mg.

— *Traces d'autres constituants organiques* (par 24 h) : acide hippurique 0,1-1 g — acide oxalique : 15 à 20 mg — Indican : 4-20 mg — Bases puriques : 10 mg — corps cétoniques : 3 à 15 mg — Allantoïne : 30 mg — Phénols : 0,2-0,5 g.

— *Sucre* : 50 % des sujets normaux perdent 2 à 3 mg pour 100 ml d'urine après un repas abondant.

— *Acide ascorbique* : 15 à 50 mg.

Constituants normaux de l'urine. — **L'urée.** — C'est le produit final principal du catabolisme protéique chez les Mammifères. Son excrétion est en rapport avec la quantité de protéines ingérées. Normalement il constitue 80 à 90 % de l'azote total urinaire. Mais en cas d'alimentation pauvre en protéines ce pourcentage diminue car d'autres constituants azotés restent inchangés.

L'excrétion d'urée augmente avec les états cataboliques tels que fièvre, diabète, hyperactivité cortico-surrénale. Mais dans les états avancés d'insuffisance hépatique, sa synthèse décroît et son excrétion aussi. Il en est de même dans les états d'acidose car une partie de l'azote est utilisée à la formation de l'ammoniaque (voir p. 355).

L'ammoniaque. — Normalement, l'urine n'en contient que de faibles quantités. Ces quantités augmentent en acidose. Cependant, dans les acidoses d'origine rénale la synthèse de l'ammoniaque peut être inhibée.

Créatinine et créatine. — La créatinine est le produit du métabolisme de la créatine. Chez un sujet donné elle est excrétée en quantité relativement constante quelle que soit l'alimentation. Le coefficient de créatinine est le rapport entre la quantité de créatinine excrétée en 24 heures et le poids du corps en kilogs. Il est normalement de 20 à 26 mg/kg par jour chez l'homme normal, 14 à 22 chez la femme. Il varie dans de nombreux états pathologiques.

Acide urique. — C'est le produit final le plus important du métabolisme des purines. Il provient non seulement du métabolisme des nucléoprotéines ingérées, mais de celles de l'organisme lui-même. Il peut aussi être synthétisé dans l'organisme. Chez les Oiseaux il résume tout le métabolisme des protéines.

Il est soluble sous forme de sels alcalins, mais précipite en milieu acide.

Amino-acides. — 150 à 200 mg d'azote aminé sont excrétés seulement dans les urines en 24 heures. Le seuil rénal pour ces substances est très élevé. Dans la période terminale de certaines affections hépatiques et empoisonnements, leur quantité dans les urines augmente. Dans la « cystinurie » l'augmentation considérable de l'amino-acidémie porte sur quatre acides seulement : arginine, cystine, lysine, ornithine.

Chlorures. — Ils sont surtout excrétés sous forme de ClNa et la quantité varie beaucoup avec l'alimentation.

Sulfates. — Le soufre de l'urine dérive principalement des protéines, du fait de la présence, surtout dans le muscle, d'acides aminés soufrés (méthionine et cystine). Le soufre dans l'urine se trouve sous trois formes :

— *Soufre inorganique* (sulfates). — Il est proportionnel aux protéines ingérées. C'est aussi un index du catabolisme azoté.

— *Soufre combiné* (10 % du soufre total). — C'est celui des corps sulfo-conjugués. Il dérive aussi en partie du catabolisme azoté mais représente surtout une certaine activité putréfiante de la flore intestinale (indol et scatol).

— *Soufre neutre.* — Incomplètement oxydé, comme celui contenu dans la cystine, taurine, glutathion.

Phosphates. — C'est une combinaison de phosphate de sodium et de potassium, ainsi que de calcium et magnésium. Ces derniers sont précipités dans les urines alcalines.

Ils dérivent du catabolisme protéique alimentaire et organique. Dans certaines affections (ostéomalacie, hyperthyroïdisme), leur excrétion augmente et décroît au contraire dans les maladies infectieuses, l'hypothyroïdisme et les affections rénales.

Les cations minéraux. — Sodium, potassium, calcium et magnésium.

La quantité de sodium varie avec l'alimentation et les nécessités organiques (voir p. 191). Le potassium urinaire augmente avec son injection et le catabolisme tissulaire. Il dérive de matériaux intracellulaires. Leur excrétion est contrôlée par le cortex surrénal.

Quant au calcium et magnésium, surtout excrétés par l'intestin, ils sont à taux relativement bas dans les urines.

Vitamines et hormones sont aussi détectées dans les urines où leur dosage fournit des renseignements précieux en physiologie et en clinique.

Constituants anormaux des urines. — La *protéinurie* ou albuminurie au-dessus de 20 à 200 mg par jour est pathologique et se rencontre dans de nombreuses affections rénales et extrarénales (éclampsie, myélome).

Le glucose, dont l'excrétion ne doit pas dépasser 1 mg par jour. La glycosurie relève de causes multiples et 50 % ne sont pas dues au diabète.

Corps cétoniques. 3 à 15 mg sont normalement excrétés par jour. Cette quantité augmente dans les états d'acidose et de perturbation du métabolisme hydrocarboné.

VI. — LE SYSTÈME RÉNAL HYPERTENSEUR

En plus de sa fonction excrétoire, le rein présente une fonction endocrine grâce aux cellules tubulaires qui élaborent une substance chimique déversée dans le sang. Cette propriété est mise en évidence en réduisant l'apport sanguin aux reins. Goldblatt l'a réalisé en comprimant l'artère rénale ou en enserrant le rein dans un étui en soie. La périnéphrite qui en résulte provoque un état stable d'hypertension.

Mécanisme de l'hypertension néphrogène. — Le cortex rénal forme une protéine appelée « rénine » qui est libérée dans le sang. Elle y rencontre un substrat spécifique qui est une autre protéine (une α_2 protéine) formée dans le foie et normalement présente dans le plasma. C'est l'hypertensinogène. La rénine arrache de ce substrat un octopeptide appelé « hypertensine ».

C'est cette dernière substance qui agit directement sur le système cardiovasculaire. Elle augmente la force des battements cardiaques, fait se contracter les artérioles.

Mais les reins normaux et d'autres tissus en moins grande quantité contiennent une Hypertensinase, enzyme protéolytique capable de détruire l'hypertensine.

On ne sait pas encore si le système rénal hypertenseur intervient à l'état physiologique dans la régulation de la pression artérielle.

De même, sa participation au mécanisme des états d'hypertension est encore très controversée. Cependant, l'hypertension des glomérulo-néphrites aiguës peut avoir son origine dans ce système.

Bibliographie

Houssay B. A. — 1951. *Physiologie humaine*. Flammarion éd. Paris.

Laborit H., Favre R., Delacroix P. — 1956. L'hyperventilation active, thérapeutique, d'élimination sodée. *La Presse Médicale*, 64-1378.

Lotspeich W. D. — 1959. *Metabolic Aspects of Rénal Function*. Charles C. Thomas-Springfield. Illinois.

Pitts R. F. — 1952. Modern concepts of acide-base regulation. *Arch. int. med.*, 89-864.

Smith H. — 1952. *The kidney*. Oxford University Press.

Smith H. — 1956. *Principles of renal physiology*. Oxford University Press.

Verney E. B. — 1958. *Surg. Gynecol. and Obs.*, 106-441.

CHAPITRE VIII

L'APPROVISIONNEMENT EN SUBSTRATS

LA DIGESTION

Nous avons suivi jusqu'ici le cheminement de l'Hydrogène dans l'organisme à partir du moment où les substrats sont déshydrogénés dans la cellule jusqu'à l'expulsion des ions H^+ par les émonctoires.

Nous allons envisager maintenant comment l'hydrogène parvient à la cellule, lié aux substrats.

Nous savons déjà que les organismes animaux ne peuvent pas tenir leur énergie des éléments, C. H. O. N. en particulier. Il faut, avons-nous dit, que grâce à l'énergie photonique solaire, l'assimilation chlorophyllienne synthétise des molécules déjà complexes. Ce sont celles-ci qui seront utilisées par les organismes animaux après de profonds remaniements.

En effet, les matériaux alimentaires ne peuvent passer la barrière intestinale que s'ils sont solubles. Le but de la digestion sera de soumettre les aliments à des dislocations chimiques profondes. Pour transformer les volumineuses molécules chimiques alimentaires en molécules plus simples susceptibles d'être assimilées, la digestion doit aussi soumettre les aliments à des actions mécaniques de broiement, de pétrissage et de progression le long des voies digestives où ils sont mélangés aux sucs digestifs.

Nous aurons donc à étudier :

— Les *phénomènes chimiques.*

— L'*absorption digestive.*

— Les *phénomènes mécaniques.*

— Les *régulations.*

Puis nous envisagerons quelques *procédés d'exploration.*

I. — PHÉNOMÈNES CHIMIQUES

Nous avons déjà indiqué le rôle de l'hydrolyse (voir p. 103) dans la dislocation des grosses molécules chimiques en plus petites : les réactions d'hydrolyse sont catalysées par des enzymes élaborés par les glandes digestives.

Ces glandes ont pour propriété de prélever dans le milieu intérieur des éléments chimiques et de les transformer en un corps nouveau : le produit

de secrétion glandulaire. Dans le cas des glandes digestives, le produit de sécrétion est rejeté par un canal excréteur dans la cavité digestive pour y être mêlé aux aliments.

A. — DIGESTION SALIVAIRE

Constituants de la salive. — Trois paires de glandes contribuent à la sécrétion salivaire : parotides, sub-linguales, sous-maxillaires. La salive contient 99,5 % d'eau et sa composition varie avec les facteurs excitants de sa sécrétion. La salive lubrifie la cavité buccale et permet d'humidifier les aliments et de les transformer en un bol semi-solide qui peut être facilement avalé. Elle sert aussi de véhicule à l'excrétion de certaines drogues telles que l'alcool et la morphine et de certains ions inorganiques tels que K^+, Ca^{++}, HCO_3, iode, Thiocyanate, etc.... Le pH de la salive est généralement très légèrement acide autour de 6,80 mais chez de nombreux sujets il peut être légèrement alcalin.

Digestion salivaire. — Le rôle digestif de la salive est dû à un enzyme, la ptyaline, inactivée à pH 4, de telle sorte que son action digestive cesse lorsque le bol alimentaire arrive dans l'estomac. La présence de Na^+, et surtout de Cl^-, est nécessaire à son activité. Bien que la salive soit capable d'hydrolyser l'amidon, son rôle est de peu d'importance. D'ailleurs, d'autres amylases intestinales sont capables d'une action beaucoup plus complète. Chez certains animaux l'amylase salivaire est absente.

La salive parotidienne, la plus fluide, paraît être utile à la mastication.

La salive sous-maxillaire, plus visqueuse, à la gustation.

La sub-linguale, encore plus épaisse et filante, à la déglutition.

B. — DIGESTION GASTRIQUE

Stimulation de la sécrétion gastrique. — Pour l'étude, l'abouchement de l'estomac à la paroi est insuffisant car la salive se trouve mélangée au suc gastrique. C'est Pavlov qui créa le procédé du « petit estomac » isolant un lambeau prépylorique suturé à lui-même bord à bord et abouché à la peau en conservant ses connections vasculaires et nerveuses. Expérimentalement on peut provoquer la sécrétion par l'injection d'une faible dose d'histamine. Les antihistaminiques de synthèse ne s'opposent pas à cette action sécrétrice. On peut les utiliser avec l'Histamine en expérimentation pour bénéficier de l'action gastrique en éliminant les actions vasculaires de l'histamine.

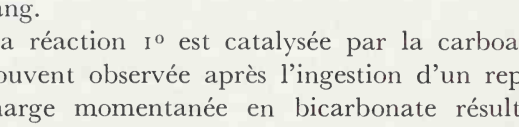
La sécrétion est mise en jeu par voie nerveuse et réflexe. Les stimuli efficaces sont d'origine psychique ou psycho-sensorielle et aboutissent à la sécrétion d'un « suc psychique ». Cependant, pour que la sécrétion gastrique se

poursuive, un mécanisme hormonal entre en jeu. Il s'agit de la sécrétion par les glandes gastriques d'une substance, la « gastrine », qui est absorbée par le sang et, revenant à l'estomac par cette voie, en excite la sécrétion.

Constituants du suc gastrique et digestion gastrique. — Dans la muqueuse stomacale, deux types de cellules glandulaires ont été décrites. Celles du premier type, cellules principales, tapissent toute la lumière de la glande. Celles du second type, dites « bordantes », sont irrégulièrement disposées à la périphérie du col de la glande. On ne sait encore si cette dualité histologique correspond à une dualité fonctionnelle.

Le suc gastrique est normalement clair, jaune pâle et fortement acide (pH 1). Il contient :

de l'acide chlorhydrique qui provient du NaCl et de l'acide carbonique suivant les réactions :



$$1^{\circ} \quad H_2O + CO_2 \rightleftharpoons CO_3H_2 \rightleftharpoons H^+ + HCO_{3-}$$

$$2^{\circ} \quad H^+ + HCO_{3-} + Na^+ + Cl^- \rightleftharpoons HCl + NaHCO_3.$$

HCl passe dans la cavité gastrique alors que $NaHCO_3$ est réabsorbé par le sang.

La réaction 1° est catalysée par la carboanhydrase. Une urine alcaline est souvent observée après l'ingestion d'un repas, du fait sans doute d'une surcharge momentanée en bicarbonate résultant de la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac.

Le suc gastrique contient 97 à 99 % d'eau. Le reste consiste en mucine et en sels inorganiques, en enzymes digestifs (pepsine et présure) et une lipase.

La pepsine. — La fonction digestive essentielle de l'estomac est la digestion partielle de protéines. La pepsine est sécrétée sous forme d'un corps inactif, le pepsinogène. Il est activé soit par l'HCl soit de façon autocatalytique par lui-même, puisqu'une petite quantité de pepsine provoque l'activation du pepsinogène restant.

La pepsine transforme les protéines en protéoses et peptones, qui sont encore des molécules volumineuses.

La présure (labferment, rennin) provoque la coagulation du lait. Elle est importante dans la digestion des nourrissons parce qu'elle empêche un trop rapide passage du lait dans l'estomac. En présence de calcium, la présure transforme le caséinogène du lait en une caséine sur laquelle la pepsine peut agir. Elle paraît absente, ou presque, de l'estomac de l'adulte.

La lipase. — L'action lipolytique gastrique est de peu d'importance, et ne paraît exister également que chez le nourrisson.

C. — DIGESTION INTESTINALE

Le contenu alimentaire de l'estomac, appelé *chyme*, qui a la consistance d'une crème épaisse, est introduit de façon intermittente pendant la digestion dans le duodénum à la suite des contractions de la région antrale. Or, les canaux excréteurs de la bile et du suc pancréatique s'ouvrent à proximité

du pylore et les sécrétions biliaires et pancréatiques, fortement alcalines, neutralisent l'acidité du chyme qui passe du côté alcalin. Cette variation du pH est nécessaire à l'activité des enzymes pancréatiques et intestinaux.

1° Sécrétion pancréatique.

Stimulation. — Cette sécrétion dépend complètement de stimulations hormonales. Ces hormones sont sécrétées par le duodénum et la première partie du jéjunum, à la suite de l'excitation de leur muqueuse par l'acide

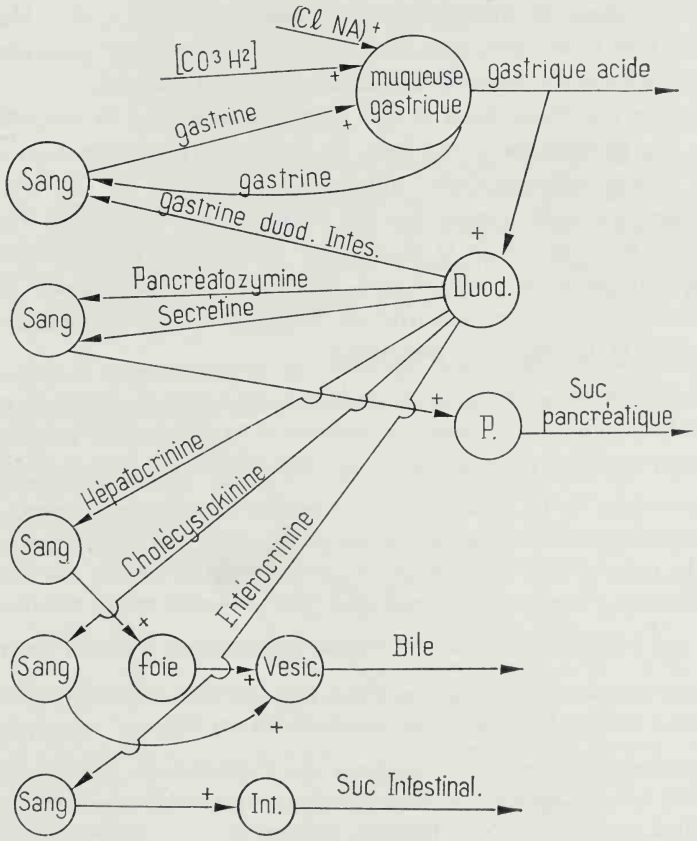


FIG. 74. — *Mécanisme humoral des sécrétions digestives.*
Duod, duodénum; *Vesic*, vésicule biliaire; *Int*, Intestins.

chlorhydrique, les graisses, les protéines, les hydrates de carbone, les aliments partiellement digérés. Elles sont véhiculées par le sang au pancréas, au foie et à la vésicule biliaire après avoir été absorbées par l'intestin grêle et avoir pénétré par la veine porte dans la circulation.

L'hormone qui prend naissance dans le duodénum a été appelée par Bayliss et Starling « Sécrétine ». On la divise actuellement en cinq facteurs séparés : (*Fig.* 74).

a) La Sécrétine. — Elle stimule une sécrétion aqueuse et fluide par le pancréas, riche en bicarbonates, mais pauvre en contenu enzymatique.

b) La pancréatozymine qui stimule la sécrétion d'un suc pancréatique visqueux, riche en enzymes, pauvre en bicarbonates.

c) L'hépatocrinine qui stimule le foie à sécréter une bile pauvre en sels et fluide.

d) La cholécystokinine qui provoque la contraction vésiculaire.

e) L'entérocrinine qui excite la formation de suc intestinal.

Constituants du suc pancréatique. — Le suc pancréatique ressemble à la salive par sa richesse en eau et contient aussi des protéines et des composés organiques et inorganiques, en particulier Na^+, K^+, HCO_3^-, Cl^-, Ca^{++}, Zn^{++}, HPO_4 et SO_4 que l'on y trouve en petites quantités. Le pH du suc pancréatique est nettement alcalin : 7,5 à 8 ou plus.

Les enzymes contenus dans le suc pancréatique sont la trypsine, la chymotrypsine, les peptidases, l'amylase, la lipase, la cholestérol-estérase, ribonucléase et desoxy-ribonucléase, collagenase. Certains de ces enzymes sont sécrétés en tant que précurseurs inactifs (Zymogènes) comme le trypsinogène, et sont activés au contact de la muqueuse intestinale. L'activation du trypsinogène est attribuée à l'*entérokinase* produite par les glandes intestinales. Mais là encore, une faible quantité de trypsine active autocatalytiquement le trypsinogène et le chymotrypsinogène.

— Trypsine et chymotrypsine. — Enzymes protéolytiques, ils attaquent les protéines, les protéoses et les peptones qui viennent de l'estomac et les transforment en polypeptides. La chymotrypsine a un pouvoir coagulant sur le lait plus puissant que celui de la trypsine.

— Les peptidases. — Le mélange de *carboxypeptidase* pancréatique (enzyme contenant du Zn) avec l'*aminopeptidase* et la *dipeptidase* d'origine intestinale continue l'action protéolytique en attaquant les polypeptides. Ce mélange était autrefois appelé *érepsine*. Ces diastases aboutissent à la formation d'amino-acides susceptibles d'être absorbés par la muqueuse.

— L'amylase transforme l'amidon en maltose par hydrolyse à un pH optimum de 7,1.

— La lipase hydrolyse les graisses en acides gras, glycérol et monoglycérides. C'est un important enzyme digestif. Il est sans doute activé par les sels biliaires.

— La cholestérol estérase. — On pense que l'estérification du cholestérol avec les acides gras est un facteur important de son absorption intestinale. La cholestérol-estérase catalyse cette réaction et de ce fait l'absorption du cholestérol.

2° *Sécrétion intestinale.*

Le suc intestinal est sécrété par les glandes de Brunner et de Lieberkühn sous l'influence de l'entérocrinine. En plus des enzymes protéolytiques déjà mentionnés, on y trouve encore :

— Des *disaccharidases* (sucrase, maltase, lactase) qui hydrolysent le sucrose, maltose, lactose en monosaccharides pour permettre leur absorption.

— Une *phosphatase* qui sépare le phosphate de certains composés organiques (Hexose-phosphates, glycérophosphates et nucléotides).

— Des *polynucléotidases* (nucléinase et phosphodiestérase) agissant sur les acides nucléiques et les transformant en nucléotides.

— Des *nucléosidases* qui attaquent seulement les nucléosides contenant des bases puriques, libérant l'adénine, la guanine et les pentoses qui sont phosphorylés. Les pyrimidines-nucléosides sont brisés par un enzyme différent.

— Une *lécithinase* attaquant les lécithines pour donner du glycérol, des acides gras, de l'acide phosphorique et de la choline.

Résultat de la digestion. — Les aliments sont ainsi transformés en produits finaux qui sont : des monosaccharides (glucose principalement), des amino-acides, des acides gras, glycérol, et des mono-glycérides. Cependant, des graisses non hydrolysées doivent être aussi absorbées.

D. — LA BILE

En plus de nombreuses fonctions métaboliques, le foie, en produisant de la bile, joue un rôle important dans la digestion. La vésicule biliaire, sac accroché au conduit d'excrétion de la bile, met en réserve une certaine quantité de cette dernière sécrétée entre les repas. Pendant la digestion, la vésicule se contracte et approvisionne rapidement l'intestin en bile par la voie du cholédoque.

La sécrétion pancréatique se mélange avec elle puisqu'elle se déverse dans le cholédoque juste avant son abouchement dans le duodénum.

Composition de la bile. — La composition de la bile vésiculaire diffère de celle du foie.

	Bile hépatique % de la bile totale	*Bile vésiculaire* % de la bile totale
Eau	97	85,92
Solides	2,52	14,08
Acides biliaires	1,93	9,14
Mucine et pigments	0,53	2,98
Cholestérol	0,06	0,26
Acides gras et graisses	0,14	0,32
Sels inorganiques	0,84	0,65
Densité	1,01	1,04
pH	7,1-7,3	6,9-7,7

Stimulation de la vésicule et formation de la bile. — La contraction vésiculaire et l'ouverture de son sphincter sont commandés par un mécanisme hormonal. Cette hormone est la *cholécystokinine*, sécrétée par l'intestin en réponse à la présence de nourriture, principalement viandes et graisses. Les sels biliaires et des substances chimiques comme le calomel

agissent comme stimulants de la sécrétion biliaire et sont nommés « cholagogues ». Une hormone qui prend son origine dans la muqueuse duodénale (Hépatocrinine) active également la sécrétion de la bile par le foie.

Les acides biliaires. — Ils sont importants à considérer dans les processus digestifs, car ils émulsionnent les graisses. L'acide cholique est le plus abondant. C'est un stérol complètement saturé ayant trois groupes OH sur son noyau. Les autres acides biliaires sont l'acide désoxycholique, le chenodeoxycholique et le litocholique.

Ce sont des produits terminaux du métabolisme du cholestérol puisque le cholestérol que le foie retire du sang est excrété dans la bile, surtout sous forme d'acides biliaires.

Les acides biliaires ne sont pas excrétés dans la bile à l'état libre mais sont conjugués par le foie avec le glycine et la taurine (dérivés de la cystine). Sous cette forme conjuguée, les acides biliaires sont solubles dans l'eau. Ces acides sont neutralisés par le sodium et le potassium et forment des taurocholates et des glycocholates, ce qui fait l'alcalinité de la bile. Ces sels biliaires aident à la digestion des graisses.

Rôles de la bile. — Favoriser l'émulsion des graisses. Les sels biliaires abaissent la tension superficielle de l'eau. Ils sont capables d'émulsionner les graisses, de dissoudre les acides gras et les savons insolubles dans l'eau. La présence de bile dans l'intestin est donc indispensable à la digestion et à l'absorption des graisses ainsi qu'à celle des vitamines liposolubles (A. D. E. K.). Quand la digestion des graisses est perturbée, celle d'autres aliments l'est aussi car les graisses les englobent et les soustraient à l'attaque enzymatique. Dans ces cas, les bactéries intestinales ont une activité très augmentée et l'intestin est distendu par les gaz de putréfaction.

— Neutraliser les acides. — La bile est un réservoir de bases qui sert à neutraliser le chyme acide de l'estomac.

— Permettre l'excrétion de nombreuses drogues, toxines, pigments biliaires, substances inorganiques (cuivre, zinc, mercure). Le cholestérol, soit d'origine endogène, soit alimentaire, est presque entièrement éliminé par la bile. Parfois il précipite dans la vésicule ou les voies biliaires sous forme de calculs, qui peuvent être aussi constitués d'un mélange de cholestérol et de calcium.

— Le métabolisme des pigments biliaires sera envisagé dans l'étude de la fonction hépatique (voir p. 350) et a déjà été signalé au sujet de l'hémoglobine (voir p. 161).

E. — PUTRÉFACTION ET FERMENTATION INTESTINALES

La plupart des aliments digérés sont absorbés dans l'intestin grêle. Le résidu passe dans le côlon où une absorption d'eau très importante a lieu. Le bol intestinal, de semi-liquide devient plus consistant. Pendant ce temps,

une activité bactérienne très importante apparaît. Les fermentations et la putréfaction bactériennes donnent naissance à des gaz (CO_2, méthane, hydrogène, azote, SH_2), à des acides (acétique, lactique, butyrique). La décomposition bactérienne de la lécithine produit de la choline et des amines toxiques telles que la neurine et la muscarine.

La décarboxylation de nombreux amino-acides conduit à des amines toxiques ou des ptomaïnes. De la lysine provient la cadavérine, de l'arginine, l'agmatine. La tyramine de la tyrosine, l'histamine de l'histidine, etc.... Ce sont généralement des substances hypertensives. Le tryptophane donne naissance à de l'indol et du scatol qui sont particulièrement responsables de l'odeur des fèces. Les amino-acides soufrés tels que la cystéine, donnent des éthyl et méthyl mercaptans et de l'SH_2.

Mais aussi, l'intestin est une source importante d'ammoniaque produit par l'activité des bactéries intestinales sur les substrats azotés. Cet ammoniaque est absorbé par la voie de la veine porte, mais retiré du sang par le foie normal qui l'introduit dans le cycle de l'uréogénèse. Dans les insuffisances hépatiques l'ammoniaque sanguin peut atteindre un taux toxique et jouer un rôle dans l'apparition du coma hépatique.

Chez le chien porteur d'une fistule d'Eck (abouchement de la veine porte dans la veine cave inférieure), l'ingestion d'une quantité importante de protides provoque une élévation de l'ammoniémie et des symptômes toxiques. Chez les malades dont la vaso-motricité hépatique est perturbée au cours des agressions variées, chirurgicales entre autres, une nourriture par sonde trop riche en protides produit les mêmes accidents (Laborit et coll.). L'administration *orale* de néomycine réduit l'ammoniémie en inhibant l'activité de la flore intestinale ammoniogénétique. L'administration de sels de l'acide aspartique, en favorisant le fonctionnement hépatique contribue également à la baisse de l'ammoniémie (Laborit et coll.). L'arginine et l'acide glutamique sont également favorables.

La flore intestinale. — Elle constitue à peu près 25 % du poids des fèces. Chez l'homme, cette flore est moins importante que chez les herbivores où elle est indispensable à la digestion et à l'absorption des polysaccharides. Cependant, elle paraît intervenir dans la synthèse de certaines vitamines (en particulier vit. K) et de certains éléments du complexe B.

II. — L'ABSORPTION DIGESTIVE

Peu importante dans l'estomac. L'eau n'y est pas absorbée en quantité appréciable, mais l'alcool l'est. En fait, 90 % des aliments sont absorbés pendant leur passage dans l'intestin grêle en même temps que l'eau. Mais nous avons vu que celle-ci est surtout résorbée dans les côlons.

Les aliments absorbés par l'intestin peuvent suivre deux destinées : la veine porte qui les conduit au foie. Les lymphatiques intestinaux qui les déversent dans le sang par la voie du canal thoracique.

Schéma des processus digestifs (d'après HAROLD. A. HARPER).

Source enzymatique et Stimulus sécrétoire	*Enzyme*	*Processus d'Activation et Conditions optimum d'activité*	*Substrats*	*Produit Final*
GLANDES SALIVAIRES Réponse réflexe au contact buccal des aliments.	Ptyaline	ion Cl^- Ph. 6.6 — 6.8 —	Amidon	Maltose
GLANDES GASTRIQUES Stimulus réflexe et action chimique de la Gastrine.	Pepsine	Pepsinogène donne Pepsine active en présence de HCl, pepsine active, Ph. 1 — 2	Protéines	Protéoses Peptones
	Présure	Calcium nécessaire Ph. 4.	Caséine du lait	Coagulats du lait
PANCRÉAS Le chyme acide de l'estomac provoque la sécrétion hormonale du duodénum de : *a*) Sécrétine qui stimule la sécrétion pancréatique; *b*) Pancréatozymine qui stimule la production d'enzymes.	Trypsine	Trypsinogène donne Trypsine active sous l'action de l'entérokinase intestinale Ph. 7. 9.	Protéines Protéoses Peptones	Polypeptides Dipeptides
	Chymotrypsine	Chymotrypsinogène donne Chymotrypsine active sous l'action de la trypsine à Ph. 8.	*Idem*	*Idem*
	Carboxypeptidase	*Idem* trypsine	Peptides avec groupes carboxyles libres	Peptides amino-acides.
	Amylase	Ph. 7. 1.	Amidon	Maltose
	Lipase	Activée par la bile? Ph. 8.	Graisses	Acides gras Glycérol Mono-glycérides

	Ribonucléase desoxyribo-nucléase		A. D. N. A. R. N.	Nucléotides
	cholestérol estérase	Activée par les sels biliaires	cholestérol libre	Esters du cholestérol Avec des acides gras
Foie et vésicule biliaire	Sels biliaires et bases	Cholécystokinine et hépatocrinine (hormones intestinales) stimulent foie et vésicule à sécréter la bile	Graisses neutralisent acidité du chyme	Acides gras et sels biliaires conjugués et émulsion de graisses neutres
Intestin grêle L'entérocrinine provoque l'écoulement du suc intestinal	aminopeptidase		groupes aminés	Amino-Acides
	dipeptidase		dipeptides	*Idem*
	Sucrase	Ph. 5 — 7	Sucrose	Fructose glucose
	Maltase	Ph. 5.8 — 6.2	Maltose	Glucose
	Lactase	Ph. 5.4. — 6	Lactose	Glucose-galactose
	Phosphatase	Ph. 8. 6.	Phosphates organiques	Phosphates libres
	Polynucléotidase		Acide nucléique	Nucléotides
	Nucléosidase		Purine et pyrimidine nucléotides	Bases puriques et pyrimidiques Pentose phosphate
	Lécithinase		Lécithine	Glycérol Acides gras Acide phosphorique Choline

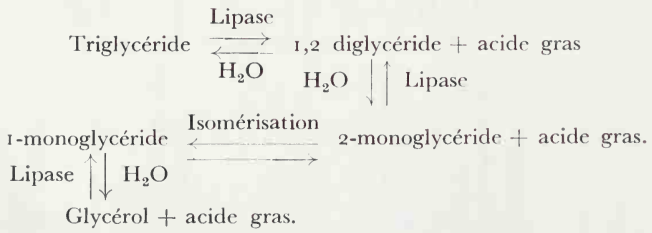
Absorption des glucides. — Ils sont déversés dans la veine porte sous forme de monosaccharides, principalement hexoses, glucose, fructose, mannose, galactose, mais les pentoses peuvent également être absorbés.

Le passage des hexoses à travers la barrière intestinale se réalise à un taux déterminé, même contre un gradient osmotique, et ce passage est indépendant de leur concentration dans la lumière de l'intestin. Ils sont plus facilement absorbés que les pentoses.

Le mécanisme de cette absorption est un processus enzymatique de phosphorylation qui catalyse la formation d'un hexose-phosphate. L'enzyme impliqué dans cette réaction est une *hexokinase*. Il est nécessaire aussi qu'une source d'énergie, vraisemblablement l'A. T. P., soit présente. L'hexokinase intestinale est différente de celle des tissus, mais elle se rapproche beaucoup de celle que l'on trouve dans les tubules rénaux et qui assure la réabsorption du glucose à partir du filtrat glomérulaire. Les pentoses ne semblent pas phosphorylés. Si l'on inhibe la phosphorylation par l'acide mono-iodacétique ou par la phlorhidzine, les hexoses ne peuvent plus être absorbés que par diffusion et le taux de leur absorption décroît pour se rapprocher de celui des pentoses.

Le taux d'absorption n'est pas identique pour tous les hexoses.

Absorption des graisses (*Fig.* 75). — Leur hydrolyse complète produit du glycérol et des acides gras. Cependant, à partir des triglycérides l'hydrolyse va se faire avec une difficulté croissante pour donner des diglycérides et finalement des monoglycérides, la disparition du dernier acide gras exigeant des conditions particulières. La lipase pancréatique est l'enzyme spécifique de l'hydrolyse de la première liaison ester. Les triglycérides attaqués par cette lipase fournissent ainsi un 1-2-diglycéride et alors un autre acide gras terminal sera soustrait pour donner naissance à un 2-monoglycéride. Mais pour le dernier acide gras, une isomérisation deviendra nécessaire si l'on veut aborder enfin au glycérol. C'est un processus relativement lent. C'est pourquoi les monoglycérides sont les produits terminaux les plus nombreux de la digestion des graisses et pas plus du tiers des graisses digérées aboutit au glycérol + acide gras. On peut représenter la suite des réactions ainsi :



Le glycérol, soluble dans l'eau, est facilement absorbé au niveau de l'intestin. Mais les acides gras et les monoglycérides, moins solubles, exigent un mécanisme auxiliaire pour leur absorption. On pense que c'est une combinaison des sels biliaires avec les acides gras qui produit un complexe soluble, qui peut alors passer de la lumière intestinale à l'intérieur des cellules de la

muqueuse intestinale. Quand ils ont pénétré dans les cellules, les complexes sont dissociés et les acides gras libérés se recombinent au glycérol pour resynthétiser une graisse neutre. Les sels biliaires pénètrent dans la circulation portale et retournent au foie pour être excrétés à nouveau dans la bile. C'est ce qu'on appelle la circulation entéro-hépatique des sels biliaires.

Certains faits semblent montrer que le glycérol obtenu directement de la digestion des graisses n'est pas utilisé pour la resynthèse des graisses dans les cellules intestinales. Le glycérol (marqué au C_{14}) obtenu par l'hydrolyse des graisses alimentaires ne se retrouve pas dans les triglycérides de la lymphe.

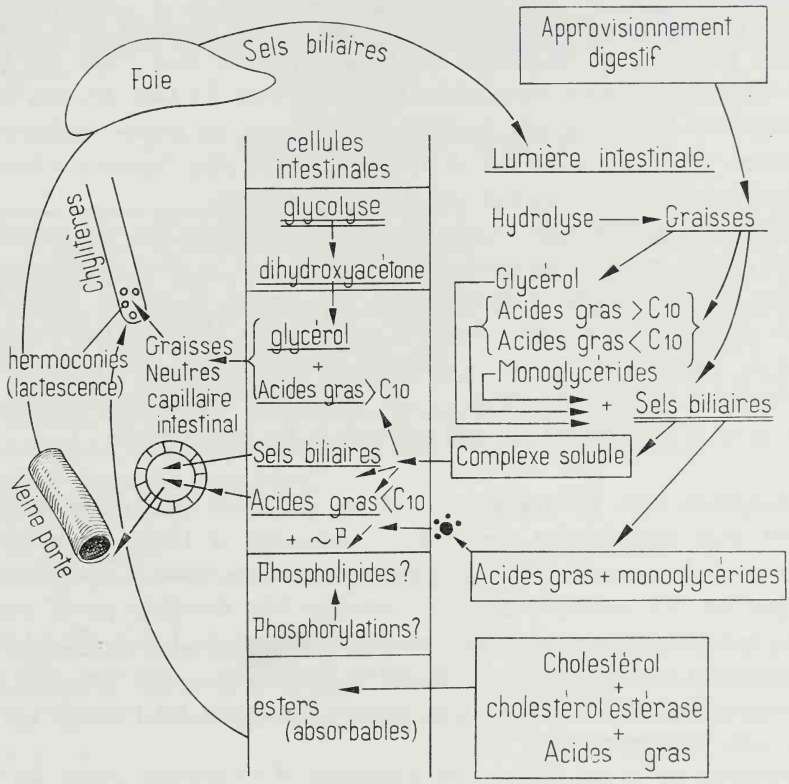


FIG. 75. — *Schématisation de l'absorption des graisses.*

Un composé à trois carbones dérivé de la glycolyse, le dihydroxyacétone, fonctionne comme source de glycérol pour l'estérification des acides gras et la formation des graisses neutres.

Les graisses neutres resynthétisées dans les cellules de la muqueuse intestinale ne sont pas transportées par le sang veineux portal. La majeure partie des graisses absorbées apparaissent sous forme d'hémoconies (chylomicrons) dans les lymphatiques (chylifères) de la cavité abdominale. La majorité des acides gras à plus de 10 atomes de carbone sont resynthétisées avec le glycérol dans la muqueuse intestinale en nouveaux triglycérides qui seront véhiculés par la lymphe. Les acides gras à moins de 10 ou 12 atomes de Carbone sont transportés par le sang cave sous forme d'acide gras libres (non estérifiés). C'est ainsi que 90 % de l'acide palmitique (en C 16) est trouvé dans la lymphe,

alors que l'acide décanoïque (C 10) s'y retrouve en beaucoup moins grande quantité. Il passe sans doute par le système porte.

Les phosphates accélèrent l'absorption des graisses et l'inhibition des phosphorylations par la phlorhydzine ou le mono-iodacétate, bloque cette absorption, ce qui conduit à penser que la phosphorylation lui est indispensable, peut-être en formant un phospholipide (lécithine) qui augmente la solubilité des graisses et facilite leur absorption. Ce processus apparaît dans la muqueuse intestinale après absorption de glycérol et d'acides gras. Pourtant l'augmentation des phospholipides du sang portal et de la lymphe est bien faible.

Il est certain que des graisses non hydrolysées peuvent être cependant absorbées si elles sont dispersées en fines particules qui n'ont pas plus de 0,5 microns de diamètre. Ce qui est réalisable sous l'action des sels biliaires. On comprend aussi que ces derniers intervenant de façons multiples dans l'absorption des graisses, au cas où la bile n'atteint plus l'intestin (obstruction cholédocienne) cette absorption est très compromise.

Quant à l'absorption du cholestérol, elle est facilitée par son estérification avec des acides gras. Ce processus est catalysé par la cholestérolestérase des sécrétions pancréatiques et intestinales. Les stérols d'origine végétale sont estérifiés de la même manière, mais ils ne sont pas absorbés par l'intestin. Il est possible que la diminution signalée du cholestérol sanguin et lymphatique après digestion des stérols végétaux soit due à leur compétition sur le même enzyme avec le cholestérol, les sels biliaires et les acides gras.

Absorption des protéines. — Il est probable que normalement les protéines sont entièrement digérées et conduites à l'état d'amino-acides. Ceux-ci sont alors très facilement absorbés et lancés dans la circulation sanguine portale. La concentration en amino-acides du sang porte augmente en effet considérablement au cours des repas protéiques. Les animaux peuvent être parfaitement maintenus en équilibre protéique si on leur fait ingérer un mélange d'amino-acides, ce qui montre bien que les protéines intactes, ne sont pas indispensables.

Cependant on a pu noter une différence d'absorption entre les formes isomères d'un même amino-acide. La forme L, naturelle, est absorbée plus vite que la forme D. Ceci porte à penser que l'absorption des amino-acides n'est pas un simple phénomène de diffusion, mais qu'il existe un processus actif. L'excès d'un amino-acide dans la nourriture peut entraîner un effet compétitif qui retarde l'absorption d'un autre. C'est un phénomène comparable que l'on peut noter au cours de la réabsorption des amino-acides dans les tubes rénaux.

L'absorption de petits fragments peptidiques par la muqueuse intestinale paraît possible et il est probable qu'elle s'effectue à l'état normal, car, après les repas protéiques, on constate une augmentation de l'azote peptidique dans le sang porte.

On sait que les protéines sont antigéniques, capables de provoquer une réponse immunologique, mais seulement si elles sont sous forme de grosses molécules. La digestion détruit donc l'antigénicité. Les sujets capables de

présenter une réponse à l'ingestion des protéines doivent ainsi vraisemblablement en absorber un certain nombre sans hydrolyse. On sait d'ailleurs que les anticorps du colostrum sont utilisables par l'enfant.

III. — PHÉNOMÈNES MÉCANIQUES DE LA DIGESTION

Ils permettent le broyage des aliments et leur mélange avec les sucs digestifs, leur transit dans le tube digestif, l'expulsion des résidus non utilisés.

1° Préhension des aliments.

De peu d'importance chez l'homme si ce n'est pour les liquides. La pression atmosphérique est généralement indispensable. L'enfant tète en appliquant hermétiquement ses lèvres au mamelon maternel. La cavité buccale joue le rôle de pompe aspirante grâce à la rétropulsion de la langue qui agit comme un piston. La pression atmosphérique exprime alors de la mamelle le lait, vers le vide créé. Les lésions du voile du palais, interdisant l'occlusion de la cavité buccale en arrière, interdisent la succion.

L'adulte boit en plongeant la lèvre supérieure dans le liquide et en créant de la même façon le vide buccal.

2° Mastication.

Les lèvres, les joues et la langue ramènent à chaque instant les aliments sous les arcades dentaires pour leur broiement. Le voile du palais tient, là encore, la cavité buccale close en s'appliquant contre la base de la langue.

3° Déglutition.

Ce qui complique le cheminement du bol alimentaire de la bouche à l'estomac, c'est la confluence pharyngée des tubes digestif et aérien. Il s'agit d'un carrefour où débouchent quatre voies, dont les deux voies aériennes doivent être fermées quand les deux digestives sont ouvertes.

On a pris l'habitude depuis Magendie et Gerdy, de décrire trois temps à la déglutition :

— Le temps buccal. — Quand les aliments sont réduits en pâte molle par la mastication, ils sont rassemblés à la face dorsale de la langue qui, en s'appliquant sur le voile du palais de la pointe à la base, les repousse vers l'isthme du gosier. Ce temps buccal est volontaire.

— Le temps pharyngien. — Il est entièrement réflexe et correspond au court passage du bol dans le pharynx. Il doit être rapide pour ne pas encombrer longtemps le carrefour digestif. On constate successivement :

— que le pharynx et le larynx s'élèvent simultanément (élévation de la pomme d'Adam).

— Nécessité de la fermeture de la bouche pour donner un appui solide à la contraction des muscles sus-hyoïdiens.

— Une contraction du pharynx qui se porte au-devant du bol et pousse celui-ci vers l'œsophage.

— Une occlusion des fosses nasales due à la contraction des piliers postérieurs du voile du palais et au soulèvement du voile lui-même. Les trompes d'Eustache s'ouvrent, permettant le maintien de la pression atmosphérique dans l'oreille moyenne.

— Une occlusion du larynx par la culbute de l'épyglotte en arrière due au déplacement en arrière de la base de la langue, et une occlusion de la glotte elle-même. Si des corps solides ou liquides pénètrent dans la région sus-glottique du larynx, une sensibilité exquise de la région déclenche de violents efforts de toux.

— Une occlusion de l'isthme du gosier par rapprochement des piliers antérieurs du voile et le soulèvement de la base de la langue. Le bol alimentaire ne trouve donc plus comme voie libre que la voie œsophagienne.

— Le temps œsophagien. — La présence du bol déclenche dans cet organe des contraction péristaltiques qui le conduisent à l'estomac.

L'onde contractile se déplace lentement (20 secondes) pour parcourir l'œsophage. La pesanteur n'a pratiquement pas d'action.

Le bol s'arrête une vingtaine de secondes avant de franchir le cardia.

Lorsqu'un liquide est absorbé en quantité suffisante, après plusieurs déglutitions rapides, l'œsophage fonctionne comme un simple tube et le liquide le remplit, s'accumulant au-dessus du cardia fermé. Quand la tension œsophagienne atteint 15 cm, tension de fermeture du cardia, celui-ci s'ouvre.

4° *Phénomènes mécaniques au niveau de l'estomac.*

Les aliments séjournent plus ou moins longtemps dans l'estomac, y sont brassés, bien mélangés au suc gastrique. Puis le contenu gastrique est évacué par ondes successives. Les fibres musculaires lisses de l'estomac en trois couches concentriques longitudinales, circulaires et obliques en allant de la surface vers la cavité de l'organe, sont les puissants agents de cette trituration. L'examen radiographique après repas baryté a permis d'en bien connaître le mécanisme. On peut distinguer le remplissage, le brassage alimentaire et l'évacuation de l'organe.

Réplétion. — L'estomac se moule constamment sur son contenu, solide, liquide ou gazeux et sa capacité varie. A jeun, il est rétracté sur la bulle gazeuse et ne contient plus qu'un peu de liquide, mucus, résidu du précédent repas. Les aliments qui y pénètrent alors se collectent vers le fond qui se distend progressivement et l'estomac prend alors la forme d'un J.

Puis, on voit apparaître un étranglement médiogastrique et les aliments s'accumulent vers le fond qui à l'état normal, se rapproche de la ligne médiane et s'abaisse, sans jamais descendre au-dessous de la ligne des crêtes iliaques.

La région pylorique est alors à un niveau supérieur à celui du bas-fond gastrique.

Le brassage alimentaire. — La partie verticale de l'estomac, peu musclée, n'est que peu contractile.

La région prépylorique (moitié inférieure) vers la vingtième minute qui suit l'ingestion d'un repas, est le siège de contractions qui sont orientées vers le pylore. On voit une encoche profonde qui pousse devant elle le chyme gastrique à un rythme de 3 à 6 à la minute. Ces contractions deviennent plus fréquentes et intenses à mesure que la digestion avance. Le pylore reste d'abord fermé, ce qui a pour résultat de renvoyer le bol alimentaire en arrière vers le centre de l'organe. C'est ainsi que les aliments sont triturés, imprégnés de suc gastrique, réduits en pâte. Les aliments cheminent d'abord à la périphérie contre les parois, reviennent vers le centre de la masse et ainsi de suite, jusqu'à leur passage à travers le pylore, quand l'état physico-chimique adéquat est obtenu.

L'évacuation gastrique. — Le pylore s'ouvre, soit sous l'influence de la surpression qu'il subit, soit du fait de la mise en jeu d'un mécanisme complexe, et dans lequel, le pH du chyme intervient. L'antre pylorique chasse une fraction du chyme dans le duodénum. Dès que le chyme acide entre en contact avec celui-ci, le pylore se ferme. La loi de Baylis et Starling qui indique que toute excitation portée en un point du tube digestif provoque la contraction du segment sus-jacent est applicable ici. Le cardia est fermé par l'acidité du chyme. Si le chyme devient neutre ou alcalin, il apparaît des régurgitations œsophagiennes.

La bulle gazeuse. — Si l'estomac était intégralement rempli de son chyme semi-liquide et incompressible, l'évacuation pylorique serait immédiate, ou il y aurait régurgitation œsophagienne, car le cardia est moins tonique que le pylore.

La bulle gazeuse constitue un matelas pneumatique et permet une économie considérable de force motrice (Pachon et Fabre).

La durée de séjour des aliments dans l'estomac pour un repas normal est de 6 ou 7 heures. Les liquides passent vite. Les glucides un peu moins rapidement, mais ce sont surtout les protéines et enfin les graisses qui y stationnent le plus longtemps.

Signification de la digestion gastrique. — L'estomac est essentiellement un réservoir à aliments. La gastrectomie totale montre l'importance de son rôle digestif par l'hygiène alimentaire stricte nécessaire à la survie dans ces cas. L'estomac sécrète également un facteur hématopoïétique (facteur intrinsèque de Whipple) (Voir p. 163) dont la suppression par exérèse gastrique peut entraîner l'apparition d'anémies pernicieuses.

Enfin, il n'est pas interdit d'envisager que l'estomac remplit également un rôle d'émonctoire (Laborit et Coll.), par l'intermédiaire de sa sécrétion chlorhydrique, voie d'élimination de l'ion H^+ dont le mécanisme carbo-anhydrasique est identique à celui rencontré au niveau du rein. Un certain balancement paraît même exister entre cet organe et les reins vis-à-vis de

l'ion H^+, balancement qui prend toute sa signification chez les mammifères carnivores, contraints de chercher leur nourriture de façon intermittente, suivant les vagues de variations du *ph* de leur milieu extracellulaire, par la chasse et la lutte. De même la sécrétion d'acide chlorhydrique gastrique est une réponse précoce à l'hypercapnie.

5° Phénomènes mécaniques au niveau de l'intestin grêle.

On peut les constater à l'ouverture de l'abdomen, en introduisant dans la cavité de l'organe une ampoule reliée à un manomètre, les étudier radiologiquement après repas opaque, les observer sur l'organe isolé en survie dans un liquide physiologique. On constate ainsi trois sortes de mouvements :

— des mouvements pendulaires — contractions des muscles longitudinaux qui ne changent pas le calibre du tube;

— des mouvements de segmentation rythmiques — contractions alternantes en des points voisins des fibres circulaires — formant ainsi les anneaux de contraction. Leur fréquence est de 6 par minute;

— des mouvements péristaltiques — dus à l'activité coordonnée des muscles circulaires et longitudinaux. L'onde circulaire de contraction se propage à la vitesse de 3 cm/minute, créant devant elle une relaxation suivant la loi de Bayliss et Starling (voir p. 147). Les mouvements se font dans le sens physiologique.

Quant aux mouvements en sens inverse (antipéristaltiques) ils n'existent qu'au niveau du duodénum où ils réintègrent dans l'estomac des aliments insuffisamment préparés, et dangereux donc pour les muqueuses intestinales.

La durée du transit dans l'intestin grêle est de 5 ou 6 heures. Des excitants mécaniques, physiques et chimiques peuvent l'influencer. Le système nerveux intervient également. Nous étudierons plus loin ces régulations.

6° Phénomènes mécaniques au niveau du gros intestin.

La valvule ilio-cœcale (barrière des apothicaires) munie d'un sphincter, s'oppose au reflux du contenu cœcal dans le grêle. L'évacuation ilio-cœcale est intermittente.

Dans le cœcum et le côlon ascendant des mouvements péristaltiques et antipéristaltiques réalisent un brassage du bol intestinal, pendant 3 à 5 heures.

Dans le transverse et le descendant, il n'existe plus que des mouvements péristaltiques. La durée du transit est de 4 ou 8 heures.

Dans le sigmoïde, les résidus de la digestion s'accumulent jusqu'à ce qu'un réflexe provoqué par la distension les projette dans le rectum. Là, l'excitation de la muqueuse rectale qu'ils provoquent donne la sensation du besoin de déféquer. Le rectum se contracte et amène les matières à l'anus. Si l'on résiste, au besoin une contraction antipéristaltique ramène les matières dans le sigmoïde et ainsi de suite, jusqu'à ce que le besoin de pressant, devienne irrésistible.

Le sphincter anal, analogue au pylore est fait de fibres lisses circulaires, indépendantes de la volonté. C'est inconsciemment que nous retenons grâce à lui, matières et gaz tant que leur pression est limitée. Mais un sphincter fait de muscles striés, véritable verrou de sûreté, sous la dépendance de la volonté, permet de régler volontairement la défécation, initiée par la contraction rectale, et contrôlée jusqu'à une certaine pression, inconsciemment, par le sphincter lisse.

Si les matières sont solides et dures, l'occlusion de la glotte, un effort expiratoire combinant la contraction du diaphragme, des muscles abdominaux et du plancher périnéal permettent d'élever la pression abdominale, aidant la contraction recto-sigmoïdienne à évacuer l'intestin terminal.

VI. — RÉGULATION DE LA DIGESTION

La difficulté des recherches dans ce domaine provient, à notre avis, du fait que ces régulations se trouvent à la frontière entre deux milieux : le *milieu intérieur*, dont le comportement dépend lui-même du fonctionnement métabolique, le *milieu extérieur* sur lequel, si l'animal veut survivre, il doit agir, afin d'approvisionner son métabolisme cellulaire en substrats.

On doit donc envisager, d'une part, le comportement de l'organisme entier au sein du milieu où il baigne, et la régulation qui va décider de son comportement : c'est la faim et la soif. D'autre part, le comportement des organes digestifs eux-mêmes à l'égard des substrats qui y pénètrent. C'est leur régulation motrice et sécrétoire dont les mécanismes multiples sont mis en jeu en l'absence même des besoins en substrats de l'organisme entier.

1° *Régulation de l'approvisionnement alimentaire.*

La faim. — Phénomène subjectif dont il est difficile de donner une définition précise, comme de le différencier de l'appétit, si ce n'est en disant que le premier est une impression désagréable, le second agréable. Ce sont ces sensations qui pousseront l'organisme à rechercher des aliments. « Elles font sortir le loup du bois. » .

La faim-appétit paraît avoir un substratum gastrique et être liée aux contractions gastriques « à vide ».

La faim vraie de l'inanition, qui s'atténue d'ailleurs, paraît être en rapport avec un déficit nutritif de l'organisme entier.

On voit ainsi apparaître les deux hypothèses explicatives actuellement invoquées pour en expliquer le mécanisme.

Pour l'une, la faim est un état général de l'organisme conditionné par la diminution de certaines substances dans le sang. Le cerveau aurait une grande part dans cette sensation, certaines lésions encéphaliques pouvant aboutir à une boulimie intense. L'injection de substances anesthésiques dans la cavité

du 3e ventricule avant de provoquer le sommeil, pousse l'animal à se projeter sur la nourriture (W. Feldberg). La sensation de faim s'accompagne d'hypoglycémie et l'injection d'insuline la provoque, fait utilisé parfois dans la thérapeutique de certaines maigreurs.

Inversement, l'injection I. V. d'un soluté glucosé la fait disparaître, et l'on sait combien les centres sont sensibles à toute baisse de la glycémie.

Cependant les diabétiques ont une faim pathologique. Il est vrai que leur hyperglycémie est la conséquence d'une non-utilisation du glucose, mais chez l'inanitié, la sensation de faim disparaît également.

Pour l'autre hypothèse, la faim est liée aux contractions désordonnées d'un estomac vide, mais cette hypothèse est également insuffisante, car dans le jeûne prolongé, les contractions persistent et la faim pourtant s'apaise. Cependant, l'ingestion d'aliments sans valeur nutritive l'apaise aussi, mais l'énervation gastrique (pneumogastriques et splanchniques) ne la supprime pas radicalement.

Ne pourrait-on alors avancer une troisième hypothèse, en invoquant le rôle de l'équilibre acide-base dans la régulation de la faim? Il est probable que la baisse de la glycémie et l'inanition qui obligent l'organisme à faire appel aux graisses s'accompagnent d'une légère acidose, et que celle-ci suffit à mettre en jeu le mécanisme carboanhydrasique de la sécrétion d'HCl, moyen rapide de régulation du *ph*.

La faim douloureuse de l'ulcère gastro-duodénal est calmée par les alcalins. Mais le bicarbonate de Na augmente secondairement la sécrétion. On a pu montrer récemment que la section de l'innervation sympathique de l'estomac provoquait une augmentation de l'activité carboanhydrasique dans les cellules de la muqueuse.

Un tel mécanisme aurait l'avantage de replacer le comportement de l'organisme vis-à-vis du milieu dans le domaine du cheminement de la molécule d'hydrogène, l'approvisionnement en substrats constituant alors un feed-back négatif sur l'acidose métabolique et faisant disparaître la sensation de faim, facteur de l'approvisionnement.

De toutes façons, le fait que la sensation de faim soit le plus souvent localisée dans la région épigastrique montre que si une perturbation du chimisme sanguin est sans doute son facteur déclenchant, la motricité gastrique en est la première conséquence sensible.

Certaines faims spéciales traduisent un besoin particulier de l'organisme en une substance particulière = chlorure de sodium, calcium, corps gras.

La soif. — Traduit encore plus violemment le besoin de l'organisme en eau. La survie d'un animal privé d'aliments, mais approvisionné en eau est double de celle d'un animal privé des deux.

D'abord simple sécheresse de la bouche, du pharynx et de la base de la langue, elle devient vite une sensation douloureuse intolérable, avec malaise général et anxiété. L'injection I. V. d'eau supprime la soif. Un animal porteur d'une fistule œsophagienne peut boire sans assouvir sa soif. A. Mayer a montré que cette sensation résulte de l'augmentation de la concentration moléculaire du liquide extracellulaire, puisqu'on la provoque sans déshy-

dratation, par l'ingestion abondante de chlorure de sodium, de sucre, etc...). Mais la sensation locale de sécheresse bucco-pharyngée intervient également.

On peut donc distinguer une soif locale due à la simple sécheresse bucco-pharyngée et une soif organique, générale, résultant de l'élévation du Delta cryoscopique du L. E. C. avec ou sans déshydratation concommitante. Ce second facteur peut évidemment déclencher le premier tarrissement de la sécrétion salivaire.

On voit donc intervenir dans la régulation de la soif, la participation des osmo-récepteurs, que nous avons vu réguler l'équilibre hydrique par l'intermédiaire de la post-hypophyse (H. A. D.).

Camus et Roussy ont décrit au niveau du bulbe un centre régulateur du métabolisme de l'eau. On connaît le diabète insipide avec polyurie et polydypsie. Mais on ne sait si le facteur premier est la polydypsie ou la polyurie. La question est loin d'être résolue car elle est évidemment liée à la régulation hydrique et comporte donc des facteurs cellulaires, rénaux, endocriniens, nerveux centraux, etc....

Et là encore si l'on veut bien se reporter au schéma cybernétique (*Fig.* 47, p. 190) on conçoit que l'équilibre acido-basique du L. E. C. joue sans doute un rôle important, sinon primordial. Toute évolution de cet équilibre vers l'acidose entraîne d'une part, une perte d'eau plus importante par les poumons du fait de la polypnée qui en résulte. Elle entraîne d'autre part, une rétention du Na^+ du fait de l'échange tubulaire entre cet ion et l'ion H^- d'où hyperosmolarité du milieu extracellulaire provoquant sans doute, en même temps que la sensation de soif qui aboutira à une prise de liquide tendant à diluer le milieu extracellulaire, une sécrétion d'H. A. D. réduisant la perte hydrique rénale.

La soif des hémorragies aiguës met sans doute en partie en jeu un tel mécanisme.

2° *Régulation des phénomènes chimiques de la digestion.*

a) ***Régulation de la sécrétion salivaire*** (*Fig.* 76). — **Les voies centripètes** conduisent vers les centres, les impressions sensibles dues au contact des aliments et aux variations chimiques ou physiques locales qui en résultent, au niveau de la cavité buccale, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin, et même de la périphérie.

Elles comprennent au niveau de la cavité buccale, le lingual et le glosso-pharyngien, le trijumeau; au niveau de l'œsophage et de l'estomac (solution acide), le pneumogastrique; de l'intestin, les splanchniques. L'excitation du bout central du sciatique enfin peut provoquer de la sialorrhée.

Les centres sont bulbaires, au niveau des noyaux végétatifs du trijumeau (V) du facial (VII) du glossopharyngien (IX).

Les voies centrifuges sont :

Pour la parotide = le nerf auriculo-temporal, mais les filets sécrétoires parviennent dans ce dernier par l'intermédiaire du rameau de Jacobson en

provenance du glossopharyngien avec un relais dans le ganglion otique. Cette voie est parasympathique. Les filets orthosympathiques viennent du cordon cervical et atteignent la glande avec les vaisseaux. La salive due à l'excitation sympathique est peu abondante et concentrée, celle due à l'excitation parasympathique est abondante et fluide.

Pour la sous-maxillaire et la sub-linguale. — L'innervation parasympathique vient du noyau du facial et atteint le ganglion sous-maxillaire

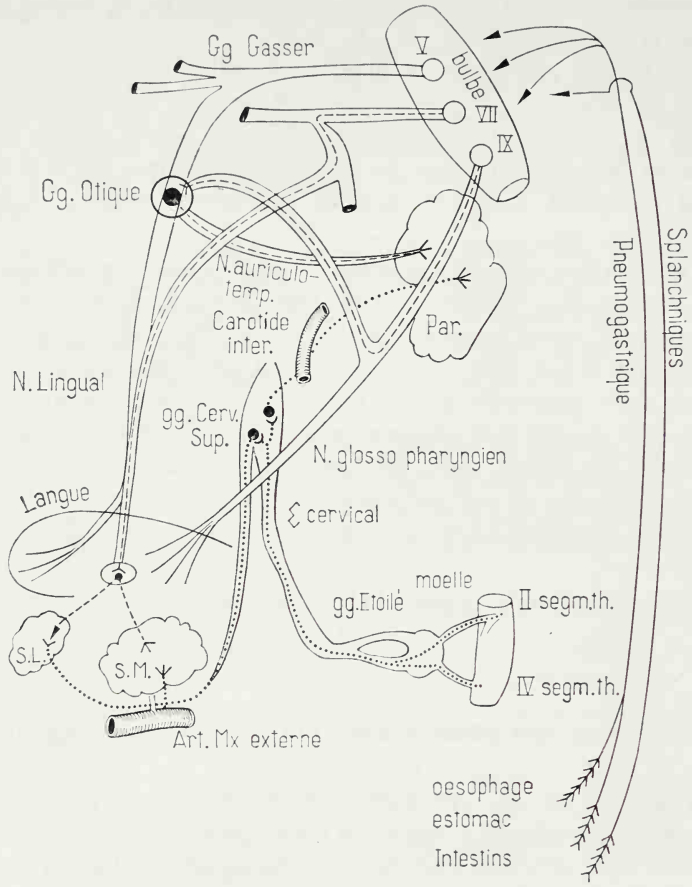


Fig. 76. — *Innervation salivaire, modifiée* (d'après Baskin, Müller, Evans et Houssay).

par la corde du tympan qui s'accole au lingual. Ce chemin est suivi aussi par des filets vaso-dilateurs mais ceux-ci tirent leur origine du noyau du trijumeau.

L'innervation sympathique vient du ganglion cervical inférieur où existe un relais avec les fibres préganglionnaires issues de la moelle entre le 2e et le 4e segment thoracique.

Mise en jeu de la sécrétion. — Directe. — Par action sur les centres des variations de la composition chimique du sang (anoxémie, Hypercapnie, injection de pilocarpine).

Réflexe. — Stimulation des voies sensibles afférentes.

Association intercentrales. — Particulièrement intéressantes pour la mise en jeu des réflexes conditionnés.

L'activité psychique peut exciter ou tarir la sécrétion salivaire.

L'atropine tarit la sécrétion salivaire (vagolytique).

b) ***Régulation de la sécrétion gastrique.*** — Le déclenchement de la sécrétion est soumis à deux types de *facteurs*, psychiques et chimiques (par excitation locale de la muqueuse par les aliments). Ils mettent en jeu un mécanisme *nerveux* et un mécanisme *humoral*.

L'innervation. Les cellules glandulaires de la muqueuse gastrique sont en relation avec des plexus nerveux intramuraux, les plexus d'Auerbach et de Meissner, lesquels sont eux-mêmes en relation avec des fibres venant des pneumogastriques et des splanchniques.

Les premiers sont certainement excitateurs, les seconds probablement inhibiteurs de la sécrétion. Rappelons qu'il a été montré récemment que le sympathique avait une action inhibitrice sur l'activité carboanhydrasique gastrique (T. Yakushiji et Coll.) (1958). Ces nerfs ont aussi une action vasomotrice = les X, vaso-dilatateurs, les splanchniques, vaso-constricteurs.

Mise en jeu de la sécrétion (*Fig.* 77). — *a*) La sécrétion est initiée comme l'a montré Pavlov avec la technique du « petit estomac », par la vue d'un aliment. C'est la sécrétion psychique. Le même mécanisme met en train la sécrétion salivaire. C'est un réflexe conditionné. Une émotion intense peut le faire disparaître.

On peut obtenir aussi la sécrétion gastrique sur un animal porteur d'une fistule œsophagienne de façon à ce que les aliments ingérés ne puissent entrer en contact avec la paroi gastrique. La sécrétion provoquée par ce repas fictif est également d'origine réflexe, mais ne met pas en jeu le cortex cérébral. La section des vagues ou l'atropine suppriment ces deux types de sécrétions. Les voies centrifuges sont donc les pneumogastriques.

b) Sur un animal aux vagues sectionnés la prise d'aliments fait sécréter l'estomac. Il ne s'agit donc plus de sécrétion psychique. Il n'existe pas de réflexe, car une portion d'estomac sans connection nerveuse sécrète aussi bien.

Cette sécrétion est due en partie à la distension des parois de l'organe. (Un petit estomac sécrète si on introduit un volume de 150 à 300 ml d'eau dans l'estomac principal.) Mais un morceau d'estomac greffé dans la poitrine (Yvy et Farrell), dépourvu de toute connection nerveuse, sécrète un suc acide quand on introduit certains aliments dans l'estomac. Il s'agit donc d'un mécanisme humoral.

Tous les aliments ne sont pas aussi excitants. Ce sont la viande, le jus de viande, l'alcool, le CO_3 HNa, l'acide lactique qui ont le plus d'effet. La nature du mécanisme humoral demeure discutée.

On s'oriente vers la sécrétion par la muqueuse gastrique et le déversement dans le sang d'une hormone, la gastrine, excito-sécrétoire, après retour à la muqueuse par voie sanguine. Des extraits de muqueuse débarrassés d'Histamine et de choline font sécréter l'estomac après injection intraveineuse.

Une substance identique (gastrine duodénale et intestinale) semble être

sécrétée par le duodénum et libérée dans le sang, quand le chyme gastrique acide atteint la muqueuse duodénale.

Le duodénum excité par certaines substances (graisses, huile d'olive), sécrète une hormone inhibitrice de la sécrétion gastrique, l'entérogastrone.

Enfin, nous avons vu (voir p. 322) que la sécrétion chlorhydrique dépend

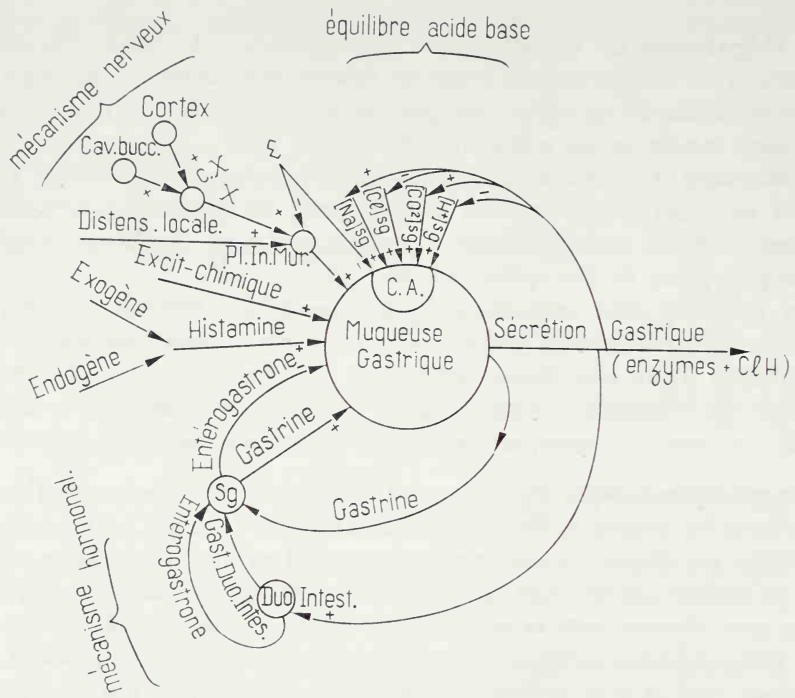


FIG. 77. — *Régulation de la sécrétion gastrique.*

[Cl] sg, [Na] sg. [CO_2] sg. [H^+] sg. = concentrations du chlore, du sodium, de l'anhydryde carbonique et de l'ion Hydrogène dans le sang; E, inervation orthosympathique; X, pneumogastrique; Cav. bucc, cavité buccale; Distens. locale, distension locale; Pl. In. Mur, Plexus intra-muraux; Duod. Intest, duodénum et intestins; Gast. duo. Intest, Gastrine duodéno-intestinale; C. A, Carbo anhydrase; C. X, centre du X; Sg, Sang.

en grande partie de l'équilibre acide-base et de l'activité carboanhydrasique de la muqueuse.

c) ***Régulation de la sécrétion pancréatique.*** — L'INNERVATION DU PANCRÉAS est mixte = les pneumogastriques, nerfs sécrétoires et vaso-dilatateurs ont une action prédominante, les splanchniques, vaso-constricteurs n'ont que peu d'influence sur la sécrétion. Celle-ci peut être mise en jeu par voie réflexe à partir du contact alimentaire dans la cavité buccale. L'école Pavlovienne semble aussi avoir montré l'existence d'une sécrétion pancréatique psychique. Mais le rôle du système nerveux est secondaire comparé au processus humoral de déclenchement de la sécrétion.

MÉCANISME HUMORAL. — Mis en évidence par Baylis et Starling, il est commandé par l'introduction d'acide dans le duodénum. Le chyme gastrique est le facteur physiologique de la sécrétion. Il a été montré qu'au contact de

l'acide la muqueuse duodénale sécrétait une hormone, la « sécrétine » qui, passant dans le sang, allait provoquer la sécrétion pancréatique, même quand celui-ci était transplanté au cou et avait perdu toute connection nerveuse. (*Fig.* 74).

d) ***Régulation de la sécrétion biliaire.*** — Le Foie complètement énervé sécrète encore.

Cependant soit directement, soit par action vaso-motrice, l'excitation du X augmente la sécrétion, celle des splanchniques, la diminue.

La vésicule. — L'excitation des pneumogastriques déclenche ses contractions et inhibe le tonus du sphincter.

C'est l'inverse pour le grand splanchnique.

Les excitants de l'évacuation vésiculaire. — Sont les acides, et les graisses par leurs acides gras. Les albumines et les peptones. La bile par ses sels.

Les excitants éventuels sont la pilocarpine, l'histamine, le sulfate de magnésie, le boldo.

Ceux de la *sécrétion biliaire* sont à peu près les mêmes. Mais ils agissent grâce à la libération d'Hépatocrinine pour les excitants physiologiques alimentaires.

La mise en jeu de la contraction vésiculaire dépend de la sécrétion d'une *cholystokinine*, par la muqueuse duodénale. Mais le contact du chyme acide avec la muqueuse duodénale provoque une chasse biliaire réflexe également, dont la voie centrifuge est le pneumogastrique. L'excitation du bout périphérique de ce nerf déclenche une contraction vésiculaire (*Fig.* 74).

e) ***Régulation de la sécrétion intestinale.*** — Il semble que le pneumogastrique soit excito-sécrétoire et les splanchniques inhibiteurs. Ce dernier est également vaso-constricteur alors que les vaso-dilatateurs viennent, soit des pneumogastriques, soit des splanchniques.

Les excitants de la sécrétion intestinale. — *a*) La distension mécanique de la lumière intestinale déclenche une sécrétion prolongée de suc intestinal qui s'appauvrit progressivement en ferment.

b) *Les excitants* chroniques sont là encore les acides qui entrent en contact avec la muqueuse intestinale mais surtout duodénale (ClH ou acides gras) qui conditionnent la libération d'une hormone, *l'entérocrinine* qui vient par voie sanguine déclencher la sécrétion intestinale (*Fig.* 74).

3° Régulation des phénomènes mécaniques de la digestion.

Mastication. — *Voies centripètes* = nerfs sensibles de la cavité buccale.

— *Centres* — un centre bulbo-protubérantiel, un centre volontaire cortical.

— *Voies centrifuges* branches du trijumeau et du facial se rendant aux muscles masticateurs.

Déclenchée chez l'animal par voie réflexe, le rôle du cortex est prédominant chez l'Homme dans ce déclenchement.

Déglutition. — *Voies centripètes.* Trijumeau (sensibilité du voile) glossopharyngien (sensibilité de la base de la langue) pneumogastrique (pharynx et œsophage).

— *Centres* — Centre bulbaire situé dans le plancher du 4e ventricule au-dessus du centre ventilatoire et près du centre modérateur cardiaque.

— *Voies centrifuges* = glossopharyngien, facial, hypoglosse, trijumeau, pneumogastrique.

Le fonctionnement de la déglutition, qui met en jeu des muscles nombreux, exige la coordination du centre bulbaire.

Il fonctionne exclusivement par voie réflexe après excitation par les aliments ou la salive de la base de la langue ou du voile.

La proximité d'autres centres explique l'arrêt de la ventilation pendant la déglutition et l'accélération cardiaque légère par inhibition du centre cardio-modérateur.

Motilité gastrique et intestinale. — On distingue classiquement une innervation *intrinsèque* constituée par les plexus intramusculaires d'Auerbach et sous-muqueux de Meissner, et une innervation extrinsèque, sensible et motrice.

— Sensible à l'origine de *voies centripètes* dont on discute encore le trajet.

— *Les centres* sont mal localisés, vraisemblablement répartis du bulbe à la moelle sacrée.

— *La voie centrifuge* est constituée par les X et les splanchniques, nerfs moteurs, classiquement à action opposée. (Le vague excitant, le sympathique inhibiteur pour les muscles des cavités, et propriétés inverses pour les sphincters.) Mais cette conception est trop absolue.

Il semble bien que l'innervation extrinsèque n'a que le rôle de régulateur du tonus gastrique et que son action peut varier suivant l'état où l'influx trouve l'organe effecteur (si l'estomac est hypertonique, l'excitation du X sera inhibitrice et inversement).

L'automatisme gastrique et intestinal a été interprété par les mêmes théories myogène et neurogène qui furent invoquées pour interpréter l'automatisme cardiaque. Mais Cannon a pu montrer que les mouvements péristaltiques de l'estomac persistaient après destruction du plexus d'Auerbach et nous avons déjà longuement étudié la façon dont il fallait vraisemblablement interpréter la théorie « myogénique » (voir p. 150). La contraction rythmique des fibres lisses gastro-intestinales doit être comprise comme la conséquence de l'autorégulation métabolique et le rôle du système nerveux n'est que de réguler cet automatisme suivant les circonstances réflexes. Parmi ceux-ci le facteur important paraît être, à côté du contact alimentaire, l'acidité du *suc* gastrique.

Cette acidité paraît également commander la contraction intermittente du sphincter pylorique et en conséquence l'évacuation gastrique. En effet, ce n'est qu'après neutralisation du chyme gastrique par le suc duodénal alcalin, que le sphincter pylorique s'ouvrira à nouveau. Pavlov a montré que c'était l'arrivée du chyme acide gastrique au contact de la muqueuse duodé-

nale qui provoquait par voie réflexe la fermeture du pylore et Cannon a complété ce mécanisme en montrant que l'ouverture de ce dernier était commandée par l'acidité du chyme au contact de la muqueuse prépylorique.

Le vomissement. — A la limite entre le physiologique et le pathologique le vomissement doit être décrit, puisqu'il fait appel a un centre coordinateur bulbaire des mécanismes qui lui donnent naissance.

Il résulte d'une succession de phénomènes qui sont :

— une contraction du diaphragme et des muscles de la paroi abdominale;
— une contraction non indispensable de l'estomac;
— une occlusion du pylore et un relâchement du cardia, et de la musculature œsophagienne, facilitée par :
— une inspiration profonde créant une pression négative intrathoracique suivie :
— d'une expiration profonde, à glotte fermée, permettant le rejet du contenu stomacal dans l'œsophage.

Le centre coordinateur de ces actions complexes est bulbaire. Il est mis en jeu par voie *réflexe* = irritation du pharynx, des viscères abdominaux, excitation labyrinthique (mal de mer).

ou par voie *humorale* (états pathologiques, anesthésie, urémie, affections, diverses)

ou par agents pharmacologiques = (émétine, apomorphine, etc...).

Les irritations centrales (méningites, tumeurs) peuvent aussi être en cause.

VII. — EXPLORATION FONCTIONNELLE DIGESTIVE

Cette exploration doit s'adresser aux phénomènes chimiques et aux phénomènes mécaniques évidemment.

La radioscopie, au cours de la déglutition d'une bouillie opaque, peut fournir certains renseignements concernant la déglutition, le transit dans l'œsophage et l'intégrité anatomique et fonctionnelle de cet organe (compression, tumeurs, diverticules, etc.

L'œsophagoscopie peut compléter cette investigation.

Digestion gastrique. — 1° **Les phénomènes chimiques** sont explorés par le tubage gastrique qui ramène par aspiration un suc gastrique dont on fait l'analyse. La sécrétion peut être déclenchée par l'injection sous-cutanée de 1/4 à 1 milligramme de chlorhydrate d'Histamine en solution au millième.

Le tubage également, met en évidence un liquide de stase.

On recherche l'acidité, le pouvoir peptique. L'acidité est souvent diminuée dans le cancer, augmentée dans l'ulcère.

2° **Les phénomènes mécaniques.** — C'est la radioscopie, après repas baryté, qui renseignera sur la forme, le volume, la dynamique de l'organe. La radiographie permettra de fixer certaines images pathologiques (tumeurs,

ulcères). L'importance de la bulle gazeuse, la vitesse d'évacuation, l'existence d'un résidu, apporteront d'autres renseignements. La gastroscopie, qui permet au besoin la photographie intragastrique, est également fructueuse.

Exploration intestinale. — 1° **La sécrétion biliaire.** — L'épreuve de Meltzer-Lyon, qui se réalise par un tubage duodénal, fournit d'abord une bile A, jaune d'or, mélange de bile et de sucs pancréatique et duodénal. C'est alors que l'injection dans la sonde de 30 ml d'une solution tiède de sulfate de magnésie à 30 p. 100 provoquant en 15 minutes des contractions et une chasse vésiculaire, permet de recueillir un liquide vert-brun, la bile B, qui est absente si la vésicule est exclue.

On recherchera, dans ces échantillons, cholestérol, sels biliaires, pigments et éléments anormaux (cellules, microbes, parasites, calculins).

On peut aussi réaliser une opacification de la vésicule et des voies biliaires extrahépatiques par injection intraveineuse d'une substance excrétée par la bile et opaque aux rayons X (tétraiodophénophtaléinate disodique). La radiographie sans préparation met parfois en évidence la présence de calculs opaques aux rayons X.

La radio-manométrie per-opératoire permet l'étude de la perméabilité des voies biliaires. Elle enregistre les pressions nécessaires à l'évacuation dans le duodénum d'un liquide opaque aux rayons X et injecté dans les voies biliaires extrahépatiques.

2° **La sécrétion pancréatique** — On provoque la sécrétion du pancréas par injection dans la sonde duodénale de lait tiède non écrémé, ou mieux par l'injection intra-veineuse de sécrétine.

On dosera, dans le liquide d'aspiration, lipase et trypsine.

3° **La digestion intestinale.** — L'exploration chimique se fera par l'analyse coprologique. Quant aux phénomènes mécaniques, c'est encore l'exploration radioscopique complétée par la radiographie qui mettra en évidence les troubles dynamiques, les compressions, occlusions mécaniques ou par obstruction, les tumeurs, etc...

Il en sera de même pour le gros intestin, alors que la rectoscopie et la rectosigmoïdoscopie permettront une exploration directe de l'intestin terminal.

La coprologie par l'étude *chimique* de la composition des matières, de leur teneur en graisses (stéatorrhée), acides aminés, albumines, acides organiques, pigments biliaires, sang, fournira des renseignements sur le fonctionnement des différentes fonctions digestives. Par l'étude microscopique, l'existence de fibres musculaires, de graisses, de grains d'amidon, etc... fera suspecter certaines déficiences de la digestion des protéines, des graisses, des hydrates de carbone.

L'examen bactériologique et parasitologique est également d'une grande importance.

APPENDICE

Intégration cybernétique. — On ne peut qu'être frappé par l'importance prise, aussi bien dans le déclenchement des sécrétions digestives que dans celui de la motricité gastro-intestinale, par le contact de *l'acidité* du chyme gastrique avec la muqueuse duodénale.

Or, le rôle digestif propre de l'acide chlorhydrique (dissolution des nucléo-protéines, des collagènes, précipitation du caséinogène du lait) est dérisoire et très richement doublé par des activités enzymatiques beaucoup plus puissantes.

Ne peut-on en déduire que le rôle de l'HCl gastrique est avant tout de régler la digestion suivant les besoins de l'organisme? Si à l'état normal le rôle d'émonctoire assuré par l'estomac à l'égard de l'ion H^+ est secondaire, cet ion H^+, lié au Cl^- par la sécrétion gastrique, acquiert un rôle important, semble-t-il, dans le jeu des régulations.

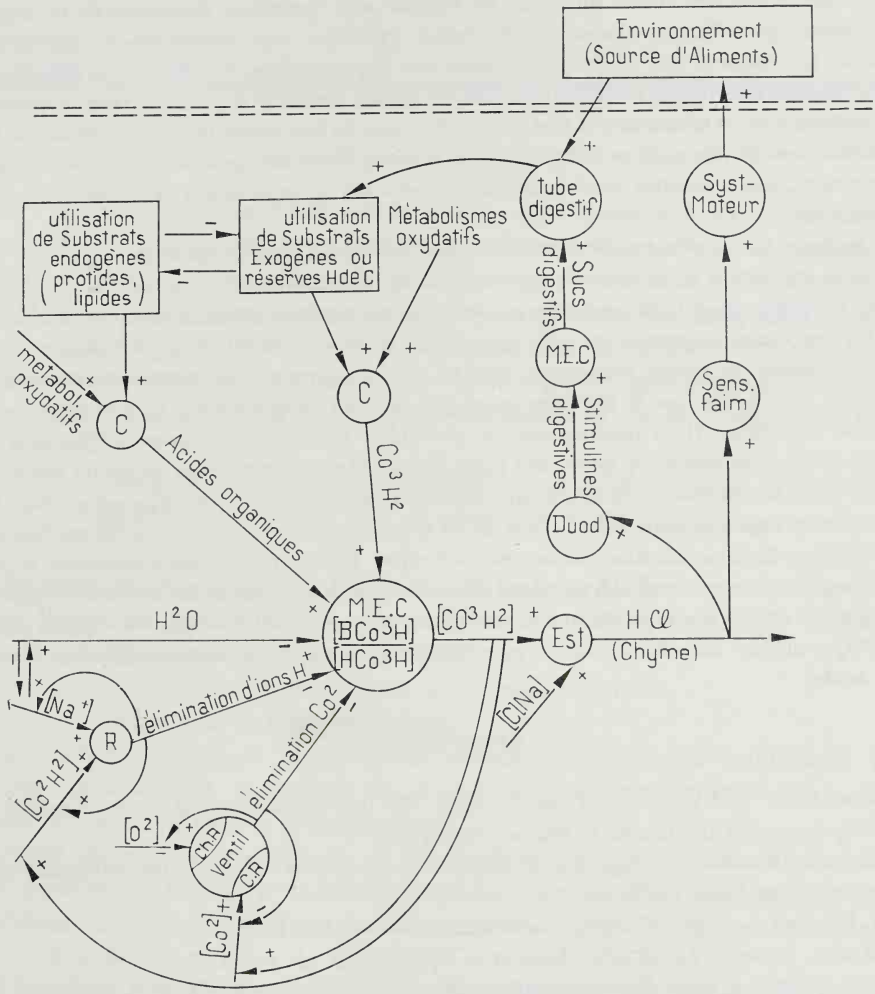


FIG. 78. — *Régulation de l'approvisionnement cellulaire en substrats.*

Nous serions tentés en effet, de considérer l'estomac comme un détecteur, sensible aux variations du pH sanguin et de l'équilibre acide-base, lesquels se trouveront perturbés dès que l'approvisionnement en substrats s'avérera insuffisant et que l'organisme devra faire appel à ses réserves protéiniques et lipidiques. La sécrétion augmentée d'HCl gastrique qui en résulte va déclencher alors la mise en jeu de tout le chimisme intestinal (voir page 322) et de la motricité digestive, comme nous l'avons vu (p. 335). Mais ce sera également un facteur important de la sensation de faim, qui mobilisera à son tour le système moteur à la recherche de nourriture dans le milieu environnant. Pendant ce temps, l'organisme fera appel à ses substrats endogènes cela d'autant plus intensément que les substrats exogènes lui feront défaut (interaction entre substrats endogènes et exogènes, figure 78). L'approvisionnement du tube digestif en aliments,

combiné à la mise en jeu par voie humorale des sécrétions digestives permettra l'approvisionnement cellulaire en substrats.

Nous voyons apparaître là une régulation cybernétique entre l'organisme et le milieu qui l'entoure.

On comprend mieux aussi pourquoi l'homme, organisme hautement corticalisé, répond si fréquemment par des lésions d'origine vaso-motrice et des perturbations fonctionnelles au niveau de l'estomac par exemple, aux agressions qu'il subit de la part du milieu environnant. Tout déséquilibre du milieu intérieur, en réponse aux variations anormales de ce dernier, doit avoir, par l'intermédiaire du détecteur gastrique, des conséquences digestives et motrices qui risquent fort de ne pas toujours être harmonieuses. En effet, si en définitive, la préoccupation majeure de l'homme moderne est encore, comme aux premiers âges, la recherche et l'obtention de sa nourriture, il faut reconnaître que les lois imprévisibles de l'évolution l'ont considérablement obscurcie et obligent le plus souvent l'individu, pour satisfaire cette nécessité élémentaire, à se soumettre à des impératifs sociaux qui peuvent abuser la vie inconsciente de ses viscères.

Quelques faits doivent aussi retenir l'attention. Si nous examinons la fig. n° 77 qui schématise la régulation de la sécrétion gastrique, nous constatons que en dehors de l'entérogastrone, les seules régulations en constance (rétro-action négative de la sécrétion sur les facteurs qui lui ont donné naissance) est celle qui affecte le Cl et l'ion H^+. Plus ces éléments seront sécrétés, moins ils seront abondants dans le milieu intérieur. Les autres rétroactions sont positives, c'est-à-dire que la sécrétion gastrique par leur intermédiaire, ne peut que s'entretenir ou s'accroître. Il est remarquable en particulier de le constater pour le CO_2 et le Na^+ qui, facteurs de sécrétion (Hyperacidité gastrique des Hypercapnies) sont récupérés par l'organisme. Nous retrouvons là, un mécanisme économisant les « bases » que nous connaissons bien pour l'avoir déjà rencontré dans le rein. Il est généralement admis que cette rétroaction positive explique la vague alcaline qui succède aux repas. Elle permet vraisemblablement d'expliquer aussi l'action nocive du bicarbonate de soude dans le traitement des hyperchlorhydriques puisque, si l'acidité gastrique est momentanément tamponnée, on peut admettre que le passage du CO_2 et du Na^+ dans la circulation par contre, ne fait que fouetter secondairement la sécrétion acide.

Bibliographie

Brown M. R. and Vineberg A. M. — 1932. The interdependance of gastric secretion and CO_2 content of the blood. *J. Physiol.* 75-345-365.

Harold A., Harper. — 1959. *Review of physiological chemistry.* 7e éd. Lange Medical Publications, Los Altos, California.

B. A. Houssay. — 1951. *Physiologie humaine.* Flammarion éd., Paris.

La Barre. — 1936. *La Sécrétine.* Masson et Cie.

Lovalt Evans. — 1947. *Principles of human physiology*, 9e éd. London. J. et A. Churchill. Ltd.

Rapports au *XXe Congrès International de Physiologie.* 1956. Bruxelles. — Physiologie de la soif et de l'appétit (Anderson B., Brobeck J. R., Mayer J. Physiologie de la sécrétion acide de l'estomac (Conway E. J., Uvnas B., Gregory R. A., Bykov C. M.)

Verzar E. et Mc Dougall E. J. — 1936. *Absorption from the intestine*, New York. Longmans Green.

Wolf S. et Wolf H. G. — 1943. *Human gastric function. An experimental study of a man and his stomac*, London. Oxford University Press.

CHAPITRE IX

LA PHYSIOLOGIE HÉPATIQUE

Si l'on veut bien considérer le foie comme un « poste frontière », un octroi, placé entre le milieu extérieur intestinal et le milieu intérieur, on devine les rôles de barrière, de contrôle, de filtration, de distribution, d'expulsion, de détoxification, qu'il assure. Sans cette place que nous lui assignerons sur le chemin parcouru par la molécule d'hydrogène, ses fonctions sont si multiples, qu'il paraîtrait illogique d'en faire une étude séparée, plus illogique que pour tous autres organes, tant il participe pleinement à la vie de l'organisme dans son ensemble.

Tout au long de cet ouvrage d'ailleurs, nous avons déjà et nous aurons encore, à rappeler à l'occasion une ou plusieurs de ses fonctions.

Rappel anatomique. — La structure de base du foie est le lobule. Nous avons décrit sa vascularisation artérielle et le système porte qui l'entoure dans un chapitre antérieur (voir p. 248).

70 % de la circulation hépatique est d'origine portale,

30 % d'origine artérielle hépatique.

La cellule hépatique renferme de nombreuses enclaves indices de son activité métabolique = grains de glycogène, gouttelettes graisseuses, pigments, et de nombreuses mitochondries.

Entre les cellules hépatiques, et les capillaires on trouve des cellules d'un type particulier, d'origine mésenchymateuse, douées d'un fort pouvoir phagocytaire. On les classe parmi les éléments du système réticulo-histiocytaire, — ce sont les cellules de Küpffer.

La cellule hépatique et le foie dans son ensemble ont une double polarité fonctionnelle, à la fois de glande à sécrétion interne et de glande à sécrétion externe en ce qui concerne la sécrétion biliaire.

Son importance fonctionnelle est corroborée par son volume et son poids (1 kg 500 à 2 kg chez l'adulte).

Nous avons dit en étudiant la ventilation que la circulation porte, très ralentie par la dispersion des capillaires auxquels elle donne naissance et la faible pression qui y règne, est facilitée par l'expansion thoracique inspiratoire.

Enfin, du fait de son volume et de l'étendue de son système capillaire, le foie joue un rôle de réservoir sanguin pouvant contenir 1 000 à 2 000 ml de sang et dont l'importance physiopathologique est considérable.

I. — FONCTION BILIAIRE

Fonction et rôle digestif de la bile, ainsi que le mécanisme de mise en jeu de sa sécrétion ont été précédemment envisagés (voir p. 325). Nous n'étudierons ici que l'origine de ses constituants et leur destinée.

Origine et formation des pigments biliaires. — La biliverdine se distingue de la bilirubine par une molécule d'oxygène surajoutée. Mais elles proviennent l'une et l'autre de l'hémoglobine (voir p. 161), comme nous l'avons déjà signalé.

On a cru longtemps que le *lieu de formation* de la bilirubine, était le foie exclusivement. On sait que le système réticulo-histiocytaire est également capable de la former. Le foie participera donc à la biligénèse par les cellules de Küpffer d'une part, par les cellules hépatiques d'autre part. Le fer des globules rouges vieillis est stocké dans le système réticulo-histiocytaire, surtout dans la rate et les cellules de Küpffer. Quant aux éléments précurseurs de la bilirubine, modifiés dans la cellule hépatique, par la glycuronoconjugaison ils sont excrétés dans la bile. Nous avons vu (voir p. 162) la différence entre bilirubine directe et indirecte, ou plus exactement avons-nous dit, glycuroconjuguée.

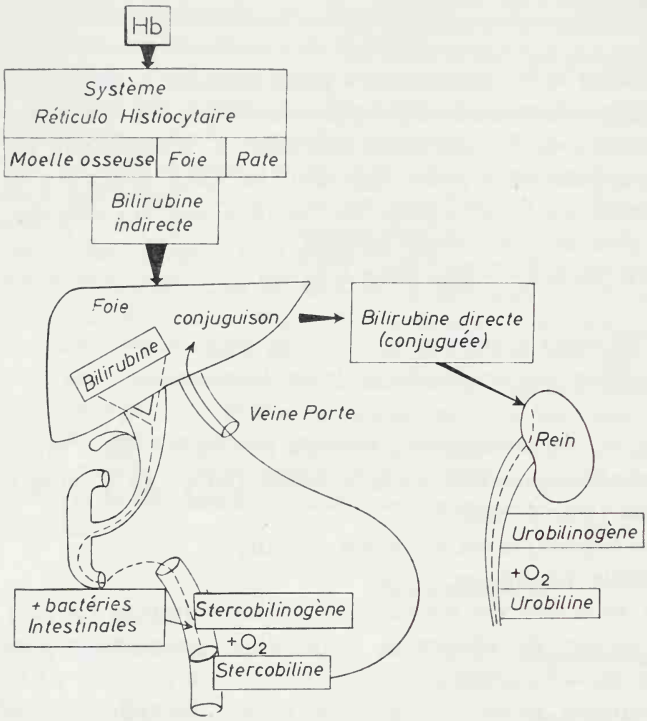


Fig. 79. — *Cycle de la Bilirubine.*

Dans l'intestin, la bilirubine est réduite en stercobilinogène (urobilinogène) par l'activité bactérienne. Une partie de celui-ci est réabsorbée et excrétée par l'urine. L'autre excrétée par les selles. A l'air, l'urobilinogène est oxydé en urobiline (*Fig.* 79).

Origine et formation des acides biliaires. — Les acides biliaires résultent de la combinaison d'acides aminés avec les acides choliques. Ils se trouvent dans la bile à l'état de sels de Na solubles dans l'eau.

Les acides aminés sont le glycocolle et la taurine. Les acides biliaires sont le cholique, le désoxycholique et le litocholique. Finalement on trouve dans la bile des acides glyco et taurocholique à l'état de glycocolate et taurocholate de Na. Les premiers 3 fois plus abondants que les seconds.

Les acides biliaires dérivent directement du cholestérol. *Leur lieu de formation* est le foie.

Origine et lieu de formation du cholestérol. — Nous avons déjà décrit son absorption intestinale (voir p. 332).

Mais l'organisme est également capable d'en faire la synthèse. Le foie en est le principal foyer, mais, le cortex surrénalien, la peau, l'intestin, les testicules et même la paroi aortique aussi. L'acétate en est le précurseur direct. La synthèse hépatique du cholestérol est très rapide et il apparaît alors dans le sang jusqu'à ce qu'un équilibre se soit établi entre sang et tissus. Mais inversement, le cholestérol tissulaire paraît incapable de contribuer à la recharge du sang.

La synthèse totale journalière est de 1,5 à 2 g. La constance sanguine du cholestérol sanguin malgré de larges variations de l'apport alimentaire suggère que le foie régule sa synthèse suivant les quantités qui lui parviennent par l'alimentation. Il en résulte que la réduction de l'apport alimentaire ne réduit pratiquement pas le taux sanguin, la synthèse hépatique augmentant sans doute en conséquence.

Excrétion. — Le foie excrète le cholestérol par la bile soit sous forme de cholestérol, soit sous forme d'acide cholique. Il est très peu excrété par l'urine, peu par la peau et l'intestin.

La quantité excrétée par la bile est relativement constante, et reflète la synthèse hépatique. Le cholestérol prélevé au sang par le foie est excrété par la bile surtout sous forme d'acide cholique. Celui provenant de l'alimentation est véhiculé jusqu'au foie par la lymphe, stocké un certain temps par la glande et perdu progressivement sous forme d'acide cholique.

Action des Hormones sur le métabolisme du cholestérol. — THYROÏDE. — L'Hormone thyroïdienne provoque un passage du cholestérol sanguin vers les tissus, et un cholestérol plasmatique abaissé accompagne l'hyperthyroïdisme.

ŒSTROGÈNES. — Leur administration paraît agir sur les lésions coronariennes expérimentales, mais non sur les lésions aortiques.

PANCRÉAS. — Le diabète s'accompagne d'hypercholestérolémie.

Rôles de la Bile. — *a*) DIGESTIF. — Augmente l'activité du suc pancréatique.

— Participe au tamponnement du chyme gastrique acide.

— Émulsionne les graisses en vue de leur absorption.

— Excite la motricité intestinale.

— Agit contre la putréfaction et la fermentation des selles.

b) Excrémentiel. — Elle évacue, la bilirubine conjuguée, le cholestérol et les acides et sels biliaires.

— Elle excrète des substances que le foie retire au sang tels que les métaux lourds, certains colorants (bromsulfaléine) et la phosphatase alcaline.

II. — FOIE ET NUTRITION

A. — FOIE ET GLUCIDES

En 1853, Claude Bernard montrait la présence et la synthèse dans le foie, d'une substance analogue à l'amidon qu'il baptisait « glycogène ». Il montrait de plus la transformation du glycogène en glucose assurant le maintien de la glycémie. C'était montrer d'un coup la glycogénèse et la glycogénolyse.

La quantité de glycogène du foie frais constitue 5 à 10 % du poids de l'organe. Si on lave l'organe prélevé avec un courant d'eau, introduit par la veine porte, la quantité de sucre qui sort par les veines sus-hépatiques diminue progressivement, puis le sucre finit par disparaître. Mais on constate à nouveau sa présence après quelques heures pendant lesquelles l'organe a été mis à l'étuve à 38°. Le glycogène s'est transformé en glucose.

Le glycogène est un polyholoside (voir p. 51).

Dans le foie, une diastase (glycogénase) le transforme en glucose.

Origine et destinée du glycogène hépatique. — L'origine se trouve dans le stockage par la glande des matériaux nutritifs apportés par l'alimentation.

Le glycogène hépatique diminue puis disparaît dans l'inanition. Il augmente à la reprise de l'alimentation quel que soit le type d'aliment ingéré, mais surtout après absorption de glucides. L'exercice prolongé le diminue, la lutte contre le froid également.

Formation a partir des glucides. — Après ingestion de glucides, la glycémie portale est plus élevée que la glycémie sus-hépatique. C'est l'inverse entre les périodes digestives.

Si l'absorption glucidique est trop forte, la capacité de fixation hépatique est débordée. Il en résulte une hyperglycémie transitoire qui peut aboutir à la glycosurie si le seuil rénal est dépassé.

Les sucres autres que les oses ne sont pas stoppés par le foie. Le glycogène se forme uniquement à partir des hexoses comme le montre la perfusion portale avec différentes solutions sucrées. Le meilleur rendement est fourni par glucose et fructose.

Formation a partir de l'acide lactique. — Lors d'un exercice musculaire violent et prolongé, le muscle forme de l'acide lactique déversé dans le sang et transformé et stocké par le foie sous forme de glycogène.

Formation a partir des protides. — Certains acides aminés sont glycoformateurs (voir p. 520). Ce sont les 11 suivants : glycocolle, alanine, B-alanine, sérine, proline, ornithine, arginine, valine, acides aspartique, glutamique, hydroxyglutamique et peut-être histidine.

Formation a partir des lipides. — Origine discutée, de peu d'importance à l'état normal, mais susceptible d'en acquérir au cours du jeûne, de l'hibernation, où l'on constate paradoxalement un maintien de la glycémie à la normale.

La destinée du glycogène hépatique, est de fournir à l'organisme le glucose dont il a besoin. Les cellules consomment toutes du glucose, certaines à peu près exclusivement (cellules nerveuses, muscles). En transformant le glycogène en glucose (glycogénolyse) le foie répond aux besoins cellulaires. L'animal hépatectomisé, meurt rapidement (1 h à 1 h 30), en hypoglycémie. La survie est obtenue par une perfusion intraveineuse de glucose.

Glycogénèse générale. — Toutes les cellules forment du glycogène, mais à partir du glucose que leur distribue le foie par l'intermédiaire de la circulation. C'est donc une fonction cellulaire banale. Les muscles dont la masse est considérable, bien que moins riches en glycogène que le foie, en contiennent dans l'ensemble une quantité légèrement supérieure et représentent pour l'organisme entier, la réserve la plus importante avec le foie. Nous en reparlerons en étudiant la régulation de la glycémie (voir p. 508).

B. — FOIE ET PROTIDES

Claude Bernard avait déjà prévu le rôle du foie dans le métabolisme protidique car, injectant de l'albumine d'œuf dans la jugulaire, il en retrouva dans les veines, alors qu'il n'en retrouva pas après injection dans la veine porte Mais il ne s'agit là que d'une fonction d'arrêt, alors que le foie est aussi une réserve protidique et un générateur d'urée.

Foie et acides aminés.

Il existe une amino-acidémie normale que le foie régule, comme il régule la glycémie.

L'injection intraveineuse d'acides aminés est suivie de leur fixation dans le foie, les muscles et les reins; alors qu'après hépatectomie, ils sont abondamment éliminés dans les urines. En période digestive l'amino-acidémie du sang porte est beaucoup plus élevée que celle du sang systémique.

— Au cours de l'inanition au contraire, le foie met en circulation des acides aminés, maintenant ainsi l'amino-acidémie constante.

— Les acides aminés fixés par le foie sont transformés par désamination

(soustraction du radical NH_2), et à partir des acides aminés glyco-formateurs, il synthétise du glycogène.

— Il peut enfin faire la synthèse d'acides aminés, à partir d'acides α cétoniques, ou de glucides en passant par l'acide pyruvique.

Uréopoïèse et métabolisme de l'Ammoniac.

Le sang sus-hépatique est plus riche en urée que le sang porte. L'expérience du foie lavé relatée plus haut, peut être utilisée pour démontrer la formation d'urée par le foie. L'Hépatectomie comme les insuffisances hépatiques graves s'accompagnent d'une baisse de l'azotémie.

L'urée dérive de *l'ammoniaque.*

Expérimentalement, cette dernière est considérée comme une substance hautement toxique, mais sa participation à des syndromes morbides variés est de connaissance récente.

En 1952, Phillips, Gabuzda et Davidson constataient qu'un syndrome ressemblant au coma hépatique était provoqué par l'absorption de substances azotées chez des cirrhotiques.

Des troubles psychiques et électro-encéphalographiques associés à une hyperammoniémie furent enregistrés après anastomose porto-cave. Le dysfonctionnement hépatique paraît responsable de l'hyperammoniémie dans l'hépatite à virus, mais elle semble secondaire au shunt porto-cave dans les cirrhoses graves. Les états de défaillance cardiaque s'accompagnent souvent de léthargie pouvant conduire au coma. L'hyperammoniémie responsable est vraisemblablement en rapport avec la stase et l'insuffisance hépatique secondaire.

L'hyperammoniémie est constante dans le choc hémorragique, dans les brûlures étendues chez l'homme et dans la fatigue chez l'animal (Laborit et Col.).

Webster et Davidson récemment montraient que lorsqu'on perfuse rapidement des hydrolysats de protéines chez des cirrhotiques en imminence de coma on peut déclencher l'apparition de ce dernier avec élévation de l'ammoniémie.

Des faits identiques sont déclenchés par l'alimentation par sonde chez tous les malades graves (brûlures étendues en particulier) que les perturbations de la vaso-motricité splanchnique transforment en insuffisants hépatiques graves (Laborit et Col.). Chez l'animal normal, le drip-feeding provoque souvent une hyperammoniémie considérable. Les auteurs anglo-saxons, qui ne paraissent pas avoir attribué les accidents de l'alimentation par sonde aux perturbations du métabolisme de NH_3, ont par contre attiré l'attention sur ces dernières au cours des accidents toxiques dus aux hémorragies intestinales (surtout par varices œsophagiennes parce que survenant sur des patients au foie malade).

Le rôle toxique de l'ammoniaque est donc incontestable. Mais nous montrerons que l'hyperammoniémie est avant tout l'expression de perturbations métaboliques cellulaires et hépatiques.

Les sources (*Fig.* 80). — Elles sont, d'une part *intestinales* par désamination des protéines absorbées. La flore intestinale joue un rôle majeur dans sa production. Le sang des veines sus-hépatiques contient beaucoup moins de NH_3 que celui de la veine porte quand le foie est efficace. Dans le cas contraire, on comprend l'intérêt de réduire l'alimentation protéique et de l'emploi de certains antibiotiques freinant le développement d'une flore intestinale ammoniogénétique.

Elles sont *cellulaires* d'autre part. Presque tous les organes ou tissus forment

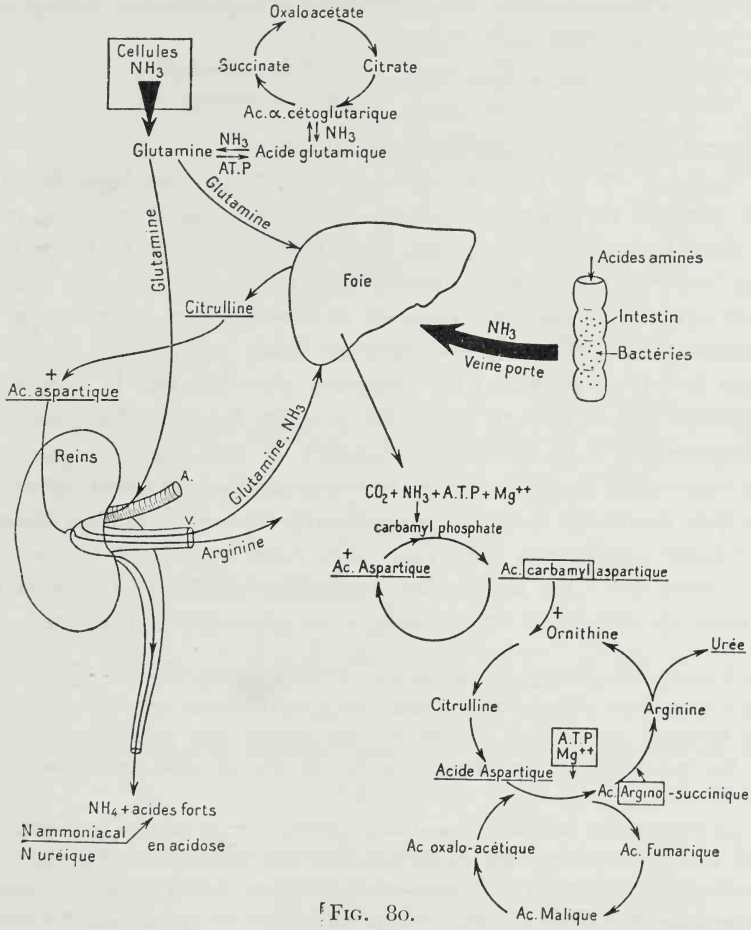


FIG. 80.

de l'NH_3. Si celui-ci n'apparaît pas dans la circulation in vivo c'est que tous les tissus le transforment en glutamine, non toxique. Un intermédiaire du cycle de Krebs, l'acide α cétoglutarique capte NH_3 pour donner naissance à de l'acide glutamique, lui-même capable de capter NH_3 pour former la glutamine, comme Krebs et Weil-Malherbe l'ont montré.

Une certaine quantité de NH_3 formé dans les *reins* rejoint également la circulation générale.

La détoxification (*Fig.* 80). — Elle se réalise donc d'abord de façon très générale par la glutaminogénèse. La glutamine mise en circulation arrive au foie où elle participe à la formation de l'urée, en libérant de l'NH_3 qui

entre alors dans le cycle de l'ornithine et de l'urée (cycle de Krebs-Henseleit).

Dans les reins, la glutaminase libère à partir de la glutamine une quantité d'NH_3 d'autant plus importante qu'il y aura dans les tubes plus de radicaux acides à éliminer. L'ammoniogénèse rénale augmentera donc avec l'acidose et diminuera avec l'alcalose. Comme ce qui reste de glutamine n'ayant pas cédé son NH_3 réapparaît dans la veine rénale pour rejoindre le foie où elle s'intègre dans le cycle de l'uréogénèse, on conçoit que la quantité de glutamine transformée en urée variera inversement à celle éliminée par les reins sous forme de sels ammoniacaux. Le coefficient d'imperfection uréogénique de Maillard

$$\left(\text{rapport dans l'urine entre } \frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N uréique}}\right)$$

est donc essentiellement un coefficient d'acidose.

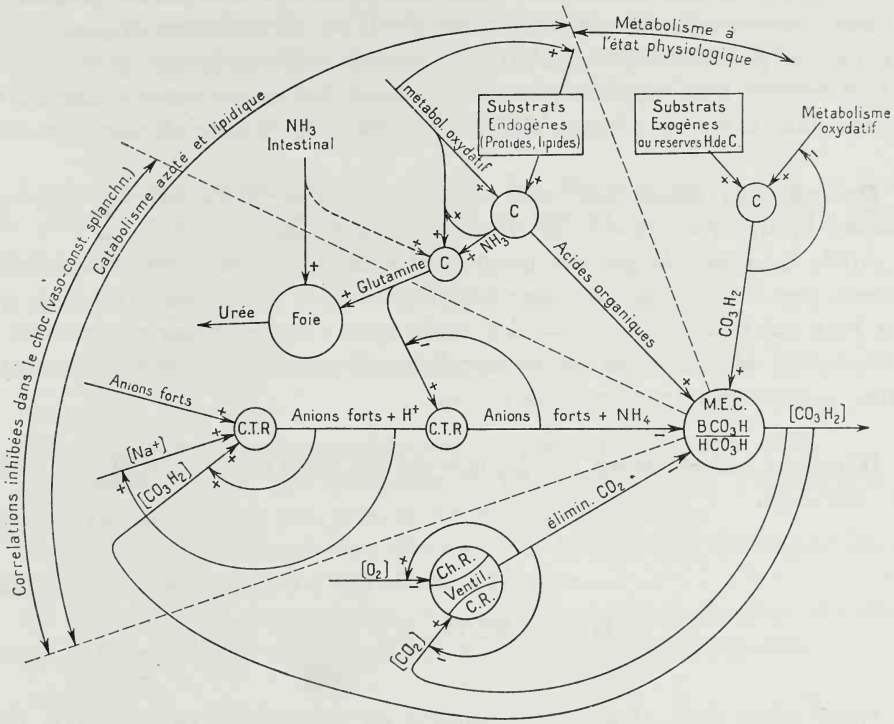
Dans la figure n° 80 nous avons tenté de résumer ces faits. Nous constaterons en passant la place privilégiée de l'acide aspartique qui intervient deux fois dans le cycle de l'ornithine et de l'urée, celle du CO_2, de l'A. T. P. et du Mg^{++}. Nous attirons dès maintenant l'attention sur une étape essentielle de ce cycle : la transformation de la citrulline en arginine qui consiste en une transamination entre citrulline et acide aspartique; cette réaction a lieu dans le foie et le rein. Or, l'arginine absorbée par la voie intestinale est transformée par le foie en ornithine et urée. Le taux d'arginine, aminoacide indispensable à la nutrition cellulaire, le seul présent dans toutes les protéines, risquerait, en l'absence de ce mécanisme de transamination rénale, de ne pas être maintenu à un niveau suffisant dans les humeurs (Boulanger). Grâce à l'acide aspartique, c'est donc aux reins qu'incombe la synthèse de l'arginine, alors que c'est aux cycles oxydatifs tissulaires et à ceux du foie, qu'il incombe de détoxifier l'ammoniaque en glutamine ou en urée.

a) Dans l'organisme à l'état physiologique, le métabolisme de l'ammoniaque apparaît d'importance secondaire puisque le foie sain fixe l'ammoniaque intestinal et que l'apport exogène en hydrates de carbone assume la plus grande part des dépenses métaboliques cellulaires. La concentration en CO_3H_2 du M. E. C. est ainsi facilement maintenue (*Fig.* 81).

b) Dès que l'organisme doit faire appel aux lipides, aux protides et à la néoglucogénèse pour assurer son approvisionnement énergétique, le fonctionnement métabolique aboutit à la formation d'acides organiques et d'ammoniaque. C'est le cas du jeûne. Les réserves glycogéniques hépatiques et musculaires sont pratiquement épuisées après douze heures de jeûne. C'est ce qu'on voit aussi après vomissements, anesthésies, états fébriles, dans les thyréotoxicoses. Fréquemment alors, les métabolismes oxydatifs sont perturbés ce qui aggrave l'acidose. Dans le diabète enfin, c'est l'incapacité à utiliser les H. de C. qui est à l'origine de l'acidose.

c) Si le fonctionnement hépatique est gravement perturbé (cirrhoses, hépatites, anastomoses porto-caves), l'élimination de l'NH_3 reposera uniquement sur le fonctionnement rénal et l'élimination d'acides forts. Il y a urgence encore dans ces cas à prévenir le catabolisme azoté et à limiter la formation de NH_3 intestinal. On comprend aussi dans ce cas le danger considérable que présentent certains agents médicamenteux comme les inhibiteurs de la carbonhydrase (diamox) qui, favorisant la fuite rénale des bicarbonates, gênent l'élimination des acides forts, aggravant l'acidose et donc le catabolisme azoté. Mais surtout, limitant l'excrétion rénale de NH_3, ils obligent l'étage cellulaire à une accélération métabolique qui aboutit vite à l'épuisement et au coma.

d) Le foie et les reins peuvent être lésés ensemble. D'autre part, la réaction vaso-motrice aux agressions variées s'accompagne toujours de vaso-constriction splanchnique et d'inhibition fonctionnelle de ces organes : pathologie aiguë et non plus chronique, celle des états de chocs variés ainsi que des brûlures. L'équilibre acide-base ne peut plus être maintenu que par la ventilation, donc de façon très imparfaite et temporaire. Le métabolisme cellulaire fonctionnera en tendance, puisqu'il n'est pratiquement plus soumis qu'à une rétroaction positive. Le changement de programme (fuite ou lutte) doit rapidement satisfaire à la finalité organique, sans quoi la mort par épuisement sera rapide. Là encore l'importance de l'apport glucosé massif est évident, celui de la suppression de la vaso-constriction splanchnique également.



M.E.C.=milieu extracellulaire C.T.R.=cellule tubulaire rénale. C=cellule. Ch.R.=chemo-recepteurs. C.R.=centres respiratoires.

FIG. 81.

Celle de la stérilisation par antibiotiques de la flore intestinale, génératrice de NH_3, que le foie anoxique ne peut détoxiquer, apparaît clairement. Tout le mécanisme du classique catabolisme azoté post-opératoire est ici résumé, car le système adrénergique et le couple hypophyso-surrénal jouent un rôle essentiel, celui de facteurs corrélatifs de vaso-constriction splanchnique et de dégradation azotée cellulaire (*Fig.* 81).

C. — FOIE ET LIPIDES

Le rôle du foie est comparable. Il les fixe, il en synthétise, et il en détruit. Les actions aboutissent au maintien de la constance du taux de ces matériaux nutritifs dans le milieu intérieur.

Nous avons vu précédemment (absorption intestinale p. 331) que la majeure partie des graisses pénètrent dans la circulation, sous forme de graisses neutres par les chylifères et ne rejoignent la circulation veineuse que secondairement.

Une fraction moins importante sous forme d'acides gras atteint le foie par la veine porte. Le foie reçoit donc les lipides directement par cette dernière, indirectement par la circulation générale.

Fixation hépatique des lipides. — Les lipides sont stockés dans le foie sous forme de composés lipido-protidiques.

Synthèse hépatique des lipides. — Il n'est pas sûr que les graisses du foie soient synthétisées ou stockées sur place. Le foie paraît simplement capable comme tous les tissus de réaliser la synthèse de ses graisses protoplasmiques personnelles. Quand on constate une surcharge graisseuse du foie, il semble bien que ces graisses viennent des autres tissus et ne s'accumulent dans le foie que lorsqu'elles ne peuvent plus le faire ailleurs.

Destruction hépatique des lipides. — On a extrait du foie une diastase lipolytique capable de détruire les graisses.

Après injection de graisses neutres dans la veine porte, on constate rapidement une acidification du tissu hépatique due à la libération d'acides gras et à leur oxydation. Si ce sont des acides gras à nombre pair de carbone, la β oxydation aboutit à la formation de corps cétoniques (acide β oxybutyrique, acétylacétique et acétone).

Glycérol, cholestérol. — Le rôle du foie dans leur métabolisme a déjà été envisagé.

III. — FOIE ET SANG

Nous avons déjà abordé ces rapports en étudiant le sang (voir p. 165). Nous rappellerons rapidement le rôle du foie dans l'hématopoïèse et la coagulation sanguine.

A. — FOIE ET HÉMATOPOÏÈSE

Les protides. — La cellule hépatique synthétise : le fibrinogène, la sérum albumine et en partie la sérum globuline.

L'insuffisance hépatique s'accompagne de l'inversion du rapport $\frac{\text{Sérine}}{\text{Globuline}}$.

La cellule de Küpffer participe à la synthèse, par le système Réticulo-Histiocytaire, de l'α globuline.

Les globules rouges. — L'Hémoglobine. — La Ferritine. — La cellule de Küpffer à un haut pouvoir phagocytaire, elle participe avec la moelle osseuse et la rate, à la destruction des hématies vieillies.

La cellule hépatique par contre ne paraît pas jouer un grand rôle ni dans leur formation, ni dans leur destruction.

Le fer ainsi libéré s'accumule dans les cellules hépatiques qui le mettent en réserve. Il sera réutilisé au fur et à mesure des besoins pour former *l'hémoglobine* dans la moelle osseuse (voir p. 161) et un peu partout pour catalyser les processus d'oxydoréduction (voir p. 108 et *Fig.* 48).

Le fer dans le foie se trouve combiné avec une protéine sous forme d'un composé phosphoré et soufré : la ferritine.

Celle-ci jouerait un rôle important dans les états de choc. Schoor, Mazur et Coll. ont montré que le matériel vaso-dépresseur que l'on trouve dans le sang au cours des chocs décompensés (V. D. M.) était la ferritine libérée par les cellules hépatiques en anoxie. Elle passe donc alors d'une forme inactive, intracellulaire, à une forme active, circulante.

Les globules blancs. — Le rôle du foie dans la leucopoïèse se limite à la période embryonnaire et fœtale. Il réapparaît au cours d'états pathologiques comme la leucémie myéloïde.

B. — FOIE ET COAGULATION

Nous renvoyons au chapitre traitant la coagulation (voir p. 166).

Rappelons que le foie synthétise le fibrinogène, ainsi s'expliquent les troubles hémorragiques des grands insuffisants hépatiques.

La prothrombine paraît être élaborée par le foie, sans doute par les cellules de Küpffer puisqu'il s'agit d'une globuline.

La bile doit être présente dans l'intestin pour que ce dernier absorbe la vitamine K, elle-même nécessaire à la synthèse de la prothrombine.

IV. — FONCTION ANTITOXIQUE

C'est une fonction essentielle qui n'est d'ailleurs pas localisée au foie car de nombreux autres tissus, le rein en particulier, la possèdent. Mais du fait de sa masse et de sa situation, le foie est certainement l'organe qui intervient le plus efficacement.

La preuve en est donnée par la beaucoup plus grande toxicité d'une substance après hépatectomie ou bien quand elle est injectée dans le courant circulatoire, quand on la compare à la toxicité réduite qu'elle présente, injectée dans la veine porte.

Cette propriété s'exerce sur les toxiques :

— endogènes

— microbiens

— exogènes (métalloïdes, métaux lourds, alcaloïdes).

Elle fait appel à trois mécanismes : *oxydation, réduction et conjugaison.*

Oxydation. — Les composés aliphatiques sont plus facilement oxydés que les aromatiques. Certains dérivés du benzène sont oxydés.

La détoxification de l'indol, produit dans l'intestin par l'action des bactéries sur le tryptophane et qui peut être en partie absorbé, se fait par son oxydation en indoxyl, combiné ensuite à un sulfate pour donner l'indican, excrété dans les urines.

Réduction. — La synthèse protectrice par réduction est plus rare.

L'exemple en est la réduction de l'acide picrique en acide picramique, ou celle de la p. nitrobenzaldéhyde en acide p. aminobenzoïque, ou du nitrobenzène en p. aminophénol.

Conjugaison. — Elle consiste à combiner la substance à éliminer avec un métabolite en vue de son élimination. Elle se combine souvent avec oxydation et réduction. La conjugaison se fait avec les amino-acides, les acides sulfurique, glycuronique et acétique et les groupes méthyles (méthylation).

a) **Avec les amino-acides.** — Glycine. — Elle se combine avec *l'acide benzoïque* pour donner de l'acide hippurique.

Une réaction semblable existe avec l'acide p. aminobenzoïque. Schacter et Taggart ont montré la nécessité de l'activation de l'acide benzoïque par le coenzyme A et l'A. T. P.

— avec l'acide salicylique pour donner de l'acide salicylurique;

— Avec la nicotine pour donner l'acide nicotinurique.

— Cystéine. — Se conjugue au bromobenzène pour donner de l'acide p. bromphénylmercapturique.

Le bromobenzène peut également être oxydé, naphtalène, anthracène et phénanthrène peuvent aussi fournir de l'acide mercapturique.

b) **Avec l'acide sulfurique.** — Nous avons déjà signalé la formation d'indican à partir de l'indol. La sulfo-conjugaison peut également agir sur les phénols (tyrosine) et les hormones stéroïdes telles que les 17 cétostéroïdes.

Les amino-acides soufrés (cystéine et méthionine) sont la source du soufre utilisé dans la conjugaison.

Les sulfates excrétés dans les urines constituent une fraction du soufre urinaire.

Les conjugaisons ont besoin d'un intermédiaire *le sulfate actif* qui est formé avec l'aide de l'A. T. P. Son transfert sur le substrat est catalysé par les « sulfokinases ».

Le système du « sulfate actif » est également essentiel à la synthèse de certains matériaux organiques soufrés, tels que les mucopolysaccharides soufrés et l'acide chondroïtine sulfurique, présent dans la substance fondamentale du tissu conjonctif.

c) **Avec l'acide glycuronique.** — Celui-ci est dérivé du glucose et peut être conjugué avec des composés comportant des groupes carboxyles et hydroxyles.

Il en est ainsi de l'acide benzoïque et du phénol. Certaines hormones sont aussi détoxifiées sous forme de glycuronides.

La bilirubine est conjuguée dans le foie avec de l'acide glycuronique et ainsi transformée en une forme hydrosoluble pour être éliminée dans la bile.

Cette forme est identique à la « bilirubine directe » (voir p. 162).

Là encore on doit passer par un stade de « glycuronide actif » qui fait appel à une « glycuronique transférase ».

d) **Avec l'acide acétique.** — L'acétylation des groupes aminés est un mécanisme fréquent de détoxification. La sulfanilamide est acétylée avant d'être excrétée. Les réactions exigent la présence d' « acétate actif » (acétyl-coenzyme A et A. T. P.).

e) **Avec des groupes méthyl.** — C'est la cas de la pyridine par exemple qui est transformée dans le foie en méthyl-hydroxypyridine puis excrétée dans l'urine.

L'Hépatectomie. — Nous avons déjà envisagé cette question (voir p. 248). Insistons maintenant sur la différence entre la mort rapide qui survient, après hépatectomie suivant la technique de Mann et Magath, lorsqu'on ne maintient pas la glycémie par une perfusion glucosée et la mort retardée (19 à 20 heures) quand cette perfusion est assurée. Dans ce cas, la mort paraît due à l'intoxication de l'organisme par les déchets métaboliques, en particulier ceux du métabolisme azoté (acides aminés, ammoniac, polypeptides).

APPENDICE

Le système de la Ferritine et les états de choc.

Comment le système ferritine du foie est-il activé ou maintenu inactif? Comment, en d'autres termes, le matériel vaso-dépresseur peut-il intervenir dans l'évolution du choc? Mazur avait émis l'opinion en 1950 que le système de la ferritine dans le foie normal, en aérobiose est à l'état de disulfide et inactif. S'il est réduit en forme sulfhydryle, ce qui se conçoit en anaérobiose où les ions H^+ ne peuvent plus être éliminés, il devient alors actif et dépresseur vasculaire. C'est ce qui arrive dans le choc où le foie est anoxique ou dans les coupes de cet organe mises en atmosphère d'azote (*Fig.* 82). Shorr et coll., n'avaient pas primitivement attaché une grosse importance au fer de la ferritine. Ils se sont aperçus plus récemment qu'en anaérobiose à côté de la réduction du groupement soufré de la ferritine, allant de pair avec l'apparition de son activité d'inhibition vaso-motrice, il y avait une augmentation considérable du fer ferreux et qu'inversement dans les conditions d'aérobiose, la ferritine voyait décroître la quantité de fer ferreux, de groupes sulfhydriles et devenait inactive. Le fer ferrique de la ferritine perdait donc une valence en anaérobiose, c'est-à-dire gagnait un électron, ce qui semble assez compréhensible. Continuant leurs recherches ces auteurs constatèrent que dans le plasma, il existait des protéines capables de lier le fer et qui avaient une très grande affinité pour le fer de la ferritine. Or, il apparaît que la transformation, en anaérobiose, du fer ferrique de la ferritine en fer ferreux, le rend plus dissociable. Il peut alors diffuser à travers la membrane cellulaire et entrer en contact avec les protéines plasmatiques capables de le lier.

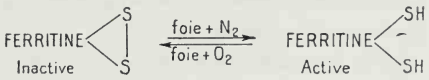


FIG. 82. — D'après MAZUR, A., LITT, I. et SHORR, E. : *J. Biol. Chem.*, 1950, 187, 497.

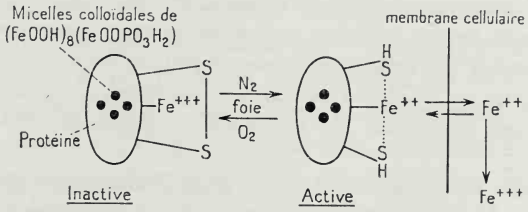


FIG. 83. — D'après MAZUR, A., LITT, I. et SHORR, E. : *J. Biol. Chem.*, 1950, 187, 497.

Or, la combinaison du fer ferreux de la ferritine avec les protéines plasmatiques abolit son action vaso-dépressive. L'activité de la ferritine paraît donc être liée essentiellement à la réduction de son fer ferrique en fer ferreux, rendue possible en anaérobiose, par le fait que l'accepteur d'électrons physiologique, l'oxygène, est absent.

D'après Shorr, la molécule de ferritine contient un phosphate ferrique à l'état colloïdal, les micelles d'hydroxyde ferrique étant situées à l'intérieur de la molécule. Mais en surface, une petite quantité de fer à l'état ionique, peut exister à l'état ferrique ou ferreux. C'est ce fer de surface qui serait réduit dans le foie hypoxique et Shorr pense que le fait qu'il soit chélaté par un groupe sulfhydryle aide à le stabiliser (*Fig.* 83).

Qu'advient-il dans le plasma d'un animal soumis à un choc? Au début le fer plasmatique change peu, mais quand l'état de choc est bien établi, il apparaît une augmentation du contenu en fer du plasma, associé à une diminution du pouvoir des protéines plasmatiques à fixer le fer.

La saturation des protéines plasmatiques en fer atteint 93 %.

Ce serait donc quand les protéines plasmatiques sont saturées de fer ferreux qu'elles inhibent, que l'état de choc apparaîtrait car le fer ferreux ne pourrait plus être lié.

Mazur et Green donnent une explication possible de l'action d'inhibition fonctionnelle de la ferritine sur les cellules musculaires lisses des petits vaisseaux dans le test de méso-appendice soumis à l'action locale de l'adrénaline. Cette action serait en relation avec l'oxydation catalytique de l'adrénaline par le fer de la ferritine. Mais pour oxyder l'adrénaline, c'est-à-dire lui arracher des électrons et de ce fait la transformer en adrénochrome, sans action vaso-motrice, le fer ferreux de la ferritine doit lui-même être oxydé et être transformé à nouveau en fer ferrique. Or, à l'état dissocié, libéré des groupes sulfhydriles, il pourrait entrer dans les cellules où il passerait de la forme ferreuse à la forme ferrique (*Fig.* 83). Il deviendrait alors capable de catalyser l'oxydation de l'adrénaline en adénochrome. Les auteurs précédents ont d'ailleurs constaté que l'oxydation de l'adrénaline peut être catalysée par le fer de la ferritine aussi bien que par un fer inorganique. Il existe un agent chélateur, l'E. D. T. A., qui accélère cette action du fer inorganique, comme de celui de la ferritine. Au lieu de capter ce fer et de réduire son activité catalytique comme on pourrait s'y attendre, l'E. D. T. A. le rend beaucoup plus efficace pour oxyder l'adrénaline.

Or, la configuration structurelle du cytochrome C se rapproche beaucoup de celle de cet agent chélateur et Shorr vient de montrer que le cytochrome C, chélateur du fer de grande importance biologique, peut oxyder l'adrénaline plus activement qu'une quantité équivalente de fer inorganique. Indépendamment, Laborit et Coll., ont récemment constaté que le cytochrome C se comportait comme un freinateur métabolique injecté chez l'animal et chez l'homme, ce qui parle dans le même sens que l'hypothèse de Shorr puisque l'adrénaline est un des principaux activateurs métaboliques.

Un autre point intéressant des études conduites aux États-Unis sur ce sujet est l'importance que les auteurs américains accordent de plus en plus au système réticulo-endothélial dans la genèse du choc, et que la diminution de certaines activités enzymatiques sériques (Cholinesterase) avait déjà permis de soupçonner. (H. Laborit 1952.)

Or, dans un récent travail, Baez et coll. viennent de montrer que de la ferritine active est libérée par le système réticulo-endothélial hépatique (cellule de Küpfer), en anaérobiose. De même ces auteurs ont montré que lorsque les petites quantités de ferritine inactive contenues dans ces cellules (et préparées en homogénéisant des cellules réticulo-endothéliales hépatiques) sont ajoutées à des cellules parenchymateuses en incubation anaérobie, ces cellules parenchymateuses libèrent leur ferritine sous une forme vaso-active. « L'activateur » d'origine réticulo-histiocytaire n'a pu être identifié.

Il y a bien des années que l'on attribue l'irréversibilité du choc à un trouble grave des processus d'oxydo-réduction cellulaires, mais l'abondance même des perturbations rencontrées n'a pas permis jusqu'ici de préciser le ou les systèmes dont l'altération fonctionnelle serait primordiale.

Or, si l'on fait le bilan actuel des résultats, on constate que ces perturbations enzymatiques ne paraissent ni généralisées d'emblée, ni primitives. Il s'avère de plus en plus certain que l'élément dominant dans la génèse du syndrome est la réaction vaso-motrice stable de l'aire splanchnique, réaction de sauvegarde immédiate, mais qui ne saurait durer sans entraîner de graves désordres. Les travaux que nous venons de passer brièvement en revue fournissent un lien qui n'est certainement pas exclusif entre l'anoxie localisée de l'aire splanchnique et la faillite vaso-motrice généralisée.

Mais, on ne peut non plus ignorer d'autres liens aussi évidents que ceux qui unissent, en dehors de toute mise en jeu du système de la ferritine, l'anoxie d'un territoire aussi étendu et les perturbations apportées aux phénomènes qui assurent le maintien de l'intégrité de toute cellule vivante évoluée. Perturbation des phénomènes oxydatifs, aboutissant sur le plan général à l'acidose métabolique, sur le plan cellulaire à la dépolarisation, l'inhibition fonctionnelle et la mort, sur le plan capillaire à la perte du fonctionnement autorégulé des systèmes artério-capillaires, aux œdèmes, aux infarctus, au stockage progressif de la masse sanguine circulante dont finiront par souffrir les organes dits nobles, et dont nous savons qu'ils sont indispensables à la conscience et l'autonomie motrice.

V. — EXPLORATION DE LA FONCTION HÉPATIQUE

A. — FONCTION BILIAIRE

L'exploration doit rechercher :

Dans l'intestin. L'urobiline et l'urobilinogène. — L'excrétion d'Urobilinogène dans les selles est de 50 à 250 mg par jour. La diminution doit faire suspecter une obstruction des voies biliaires ou une insuffisance fonctionnelle grave.

Dans le sang. La bilirubine. — Le réactif d'Ehrlich au diazonium donne une réaction colorée avec le sérum des ictériques, si on ajoute de l'alcool à la réaction. Cependant dans certains cas, la réaction survient également sans addition d'alcool, « directement ». On s'aperçut (Van den Bergh) que cette réaction directe survenait en cas d'ictère par obstruction. En cas d'ictère hémolytique au contraire, l'alcool est toujours indispensable à la réaction qui devient « indirecte ». Nous avons vu précédemment que la première est fournie par une bilirubine « conjuguée ». La seconde par une « bilirubine libre » qui provient directement de la lyse de l'hémoglobine. Celle-ci, non soluble dans l'eau, nécessite la présence d'alcool pour réagir avec le diazoréactif d'Erlich. Dans le foie cette bilirubine libre se conjugue avec l'acide glycuronique pour être excrétée dans la bile. La bilirubine conjuguée est soluble dans l'eau sans addition d'alcool et se retrouvera dans le sérum en cas d'ictère par obstruction.

La bilirubine urinaire est toujours du type direct, donc toujours conjuguée. La bilirubinurie ne surviendra qu'en cas d'ictère par obstruction.

Les sels biliaires peuvent être recherchés dans le sérum.

Le cholestérol également (normal à 2 g/litre) augmenté dans l'insuffisance hépatique, diminue dans l'ictère hémolytique.

Dans l'urine. — Les pigments. La bilirubine nous l'avons vu, ne se trouve qu'à l'état pathologique et caractérise sa présence par les réactions de Gmelin et de Grimbert.

L'urobiline se trouve normalement mais en faible quantité (0,10 à 0,20 g/litre).

— Les sels biliaires décèlent leur présence par les réactions de Hay, Pettenkoffer, Chabrol, etc. Elle est toujours pathologique et traduit une rétention biliaire.

B. — FONCTIONS MÉTABOLIQUES

Métabolisme hydrocarboné. — Les épreuves de tolérance au glucose (glycosurie et hyperglycémie provoquées) ne sont pas spécifiques tant sont nombreux les facteurs intervenant dans la régulation de la glycémie.

La tolérance au galactose, hexose que le foie transforme en glucose, permet d'évaluer une perturbation cellulaire hépatique. Dans ce cas, en effet, le galactose dans le sang et l'urine se trouve en quantité excessive.

Dans le test par voie intraveineuse, on injecte 0,5 g de galactose par Kg de poids, et on le dose dans le sang pendant les heures suivantes. Normalement, on ne doit plus en trouver après 75 minutes. Dans les ictères par obstruction, sans lésions hépatiques, on en trouve, mais moins de 20 mg pour 100 ml. En cas de lésions hépatiques cellulaires, on en trouve plus de 20 mg.

Dans le test oral, on donne 30 g de galactose pour 500 ml d'eau. Normalement 3 g ou moins doivent être excrétés dans les urines dans les 3 à 5 heures suivantes. Le sucre sanguin doit revenir à la normale en 1 heure.

Le test intraveineux qui shunte l'absorption intestinale est plus précis.

La tolérance à l'adrénaline met en évidence l'efficacité de la glycogénolyse. Elle mesure la capacité de mise en réserve du glycogène par le foie.

Métabolisme protéique. — **Hypoalbuminémie.** — Son intensité dans les affections hépatiques aiguës et chroniques sert de critère d'évaluation des lésions hépatiques. Celles-ci s'accompagnent aussi d'une élévation des globulines surtout les γ, mais également chez les malades atteints d'hépatite des $\alpha 2$ et des β.

Le taux de prothrombine et la réponse à la vitamine K. — Ce sont des tests utiles. Dans les insuffisances hépatiques moyennes le taux de prothrombine est réduit de 60 à 90 % par rapport au témoin. La persistance du déficit prothrombinique après l'administration de Vit. K est de pronostic sérieux.

La quantité de Vit. K ne doit pas dépasser 4 mg par voie parentale.

Tolérance aux amino-acides. — La méthionine et la tyrosine ont été utilisées. Dans les affections hépatiques leur disparition du sang est retardée.

Test explorant la production de protéines altérées. — Test de Takata-Ara peu spécifique n'est plus guère employé.

Le céphaline-cholestérol-test ou test de Hanger.

On mélange 4 ml de sérum salé isotonique avec 1 ml d'une émulsion de céphaline-cholestérol et l'on ajoute au mélange 0,2 ml de sérum. On conserve ce mélange à l'obscurité et on fait la lecture 24 h à 48 h après. Normalement il demeure homogène.

Sinon apparaît un floculat qui indique que les γ globulines sont augmentées ou que les albumines sériques sont réduites.

Le test à l'or colloïdal, plus précis, mais de technique plus difficile n'est pas un test courant.

Le thymol-test ou test de Maclagan : 0,1 ml de sérum est ajouté à 6 ml d'une solution de thymol et laissé 30 minutes. On lit ensuite au colorimètre. La normale est de 0 à 4.

Les sérums contenant beaucoup de β et γ globulines donnent des résultats positifs.

Ce test n'apprécie que les processus aigus hépatiques.

Test au sulfate de zinc la précipitation est proportionnelle à la concentration en γ globulines et il est spécifique de celles-ci. Il reflète donc seulement la formation d'anticorps.

La majorité de ces tests permet de différencier les ictères par obstruction des ictères avec lésions cellulaires hépatiques.

Métabolisme lipidique. — Rapport $\frac{\text{cholestérol total}}{\text{cholestérol estérifié}}$ sanguin. — Le métabolisme du cholestérol paraît être sous la dépendance des systèmes réticulo-histiocytaire, mais son estérification dépend des cellules parenchymateuses. Le cholestérol total est normalement de 150 à 250 mg pour 100 ml. L'estérifié en constitue 60 à 70 %. Dans les ictères par obstructions le rapport ne change pas, les deux fractions augmentent parallèlement le plus souvent. En cas de lésion parenchymateuse la fraction estérifiée est réduite, le rapport augmente.

C. — FONCTION ANTITOXIQUE

Test au Benzoate de Na ou épreuve de Quick. — Elle explore les processus de conjugaison. La détoxification hépatique de l'acide benzoïque avec la glycine, forme de l'acide hippurique qui est excrété dans l'urine.

On peut le rechercher par la méthode intraveineuse ou la méthode orale.

— Par voie veineuse, injection de 1,77 g de benzoate de Na dans 20 ml d'eau en 5 à 10 minutes et recueil des urines dans l'heure qui suit. 0,7 mg d'acide hippurique doivent être excrétés en 1 heure.

— Par voie orale, ingestion de 6 g de Benzoate de Na et recueil des urines pendant 4 heures. L'excrétion de 3 g d'acide hippurique dans les 4 heures est normal.

L'excrétion est diminuée dans les maladies hépatiques comme l'hépatite

et les cirrhoses. Normale dans les cholécystite, cholélithiase et obstruction biliaire de courte durée.

Le test n'est pas valable quand la fonction rénale est perturbée, et en cas de fonctionnement rénal normal, il faut encore 100 ml d'urine en minimum pour qu'il soit valable.

Test au Rose Bengale, à la Bromsulfaléine et de la tolérance à la bilirubine, sont tous les trois basés sur l'injection intraveineuse d'une substance qui doit être soustraite au sang par le foie et excrétée dans la bile.

D. — MÉTABOLISME DE L'URÉE

Recherche du coefficient de Maillard. — $\frac{\textit{Azote ammoniacal}}{\textit{Azote uréique}}$ perturbé en cas d'acidose. (Voir plus haut p. 356.)

Le dosage de l'urée sanguine. — De l'amino-acidémie et de l'argininémie (Laborit et Reynier).

De la polypeptidémie.

De l'azote total non protéique.

De l'azote résiduel (N total-N uréique).

E. — FONCTION SANGUINE

On recherche : Le temps de saignement, le temps de coagulation et la rétractilité du caillot.

Bibliographie

Bizard G. et Vanlerenberghe J. — 1956. Cholérèse et cholérétiques. Rapport au 24e Congrès des Physiologistes de langue française in *Journal de Physiologie (Paris)*, 48, 207-361.

Bollman J. L. et Trainer J. B. — 1948. Aspects of liver physiology. Basic Science Notes. *Army medical department research and grad-school*, Vol. 5.

Boulanger Paul. — 1953. Les corrélations biochimiques hépatorénales. *Revue Internationale d'Hépatologie*, III, 1, 101-126.

Freeman. — 1953. Recent advances in the physiology and biochemistry of the liver. *M. Clin. North America*, 37, 109.

Laborit H. — 1952. *Réaction organique à l'agression et choc.* Masson et cie édit.

Reinhold J. G. — 1955. Chemical evaluation of the functions of the liver. *Clinical chemistry*, I, 351.

Shock *and Circulatory Homeostasis.* = 1955. Transaction of the Fifth Conference. The Josiah Macy, jr. Fondation. New York. N. Y.

CHAPITRE X

LES SÉCRÉTIONS ENDOCRINES

Généralités. — Dans un organisme primitif, quand une réaction en un point apparaît à la suite d'une excitation, cela demande un temps assez long pour que les autres régions en soient averties et réagissent synergiquement, du fait de la diffusion de certaines substances à partir de la zone excitée. Le système nerveux est un moyen de corrélation intercellulaire beaucoup plus rapide, mais son apparition n'a pas fait disparaître le premier système et, même chez les animaux les plus évolués, lorsque la réaction doit être prolongée et non passagère, c'est au message chimique et non nerveux qu'il est fait appel.

Un organe ou tissu peut transformer un substrat pour le rendre assimilable par d'autres tissus; il peut détoxiquer certains poisons pour en permettre l'excrétion et, du fait qu'il baigne dans le même milieu intérieur que les autres tissus ou organes, il est évidemment en corrélation chimique avec eux.

Mais s'il libère dans ce milieu une substance chimique qui n'est pas en elle-même un matériel énergétique, un substrat, mais qui est capable d'exciter ou d'inhiber le fonctionnement d'un autre tissu, il est appelé « glande à sécrétion interne ». Son produit de sécrétion est une hormone.

Claude Bernard fut le premier à définir cette notion, qui sommeilla ensuite jusqu'à Brown-Séquard, lequel précisa que ces hormones n'étaient pas destinées au maintien de la constance du milieu intérieur mais à influencer le fonctionnement électif d'autres cellules.

Puisqu'elles sont véhiculées par le sang, elles doivent pouvoir traverser les parois capillaires et les membranes cellulaires. Elles ne doivent donc pas avoir un poids moléculaire trop élevé.

Nature chimique. — Bien connue pour certaines, moins bien pour d'autres, on les divise en deux grands groupes :

— Les hormones protidiques : telles que l'insuline, la sécrétine, la thyroxine, l'adrénaline, l'hormone parathyroïdienne, les hormones hypophysaires.

— Les hormones lipidiques : telles que la folliculine, la progestérone, l'hormone testiculaire et celles de la cortico-surrénale. Leur formule chimique est bien connue et elles dérivent du cholestérol (voir p. 66).

Propriétés générales. — Substances chimiques produites spécifiquement par un organe. Cette propriété n'est pas absolue, plusieurs organes pouvant sécréter la même substance (ex. les androgènes sécrétés par le testicule et la cortico-surrénale).

— Transportées par voie sanguine. Là neurocrinie (diffusion à travers le tissu nerveux) fait exception.

— Elles ont une action spécifique sur certains organes qui possèdent à leur égard une sensibilité spéciale (organes cibles).

— Elles agissent en quantité très faible.

— Elles sont continuellement détruites. Le foie joue un rôle important dans cette destruction.

Rôle. — Il est, soit :

— *métabolique*, agissant sur des processus généraux (oxydatifs pour la sécrétion thyroïdienne, métabolisme hydrocarboné pour l'insuline, etc...);

— *morphologique*, en réglant la croissance générale ou spéciale de certains organes;

— *de corrélation interendocrinienne*, le fonctionnement d'une glande conditionnant celui d'une autre. L'hypophyse joue là un rôle de « chef d'orchestre » :

— *neuropsychique*, en influençant l'activité nerveuse supérieure.

— *immunisant*, en participant aux processus d'immunité.

On peut réunir toutes ces fonctions dans la première, car il semble évident que c'est en intervenant sur des processus métaboliques cellulaires plus ou moins spécifiques que les hormones agissent.

Méthodes d'étude. — Elles sont anatomiques, chimiques (isolement, purification et synthèse), physiologiques (exérèse de la glande, greffe, ingestion ou injection de l'extrait ou du sang veineux sortant de l'organe), anatomoclinique (rapprochement des symptômes de l'état anatomique de la glande : aplasie, dysplasie, hyperplasie).

Équilibre neuro-endocrinien. — Nous avons signalé l'influence des sécrétions endocrines sur le système nerveux. Inversement, les glandes endocrines sont sous la dépendance d'une double innervation sympathique et parasympathique directement, et indirectement par l'intermédiaire de leur vascularisation.

Étant donné l'importance de l'hypophyse dans les corrélations interendocriniennes, nous serons conduits à l'étudier en dernier après avoir pris connaissance des autres.

I. — LA THYROÏDE

Elle apparaît chez les vertébrés comme une glande à sécrétion externe reliée au tube digestif dont elle se sépare et dont le canal thyréoglosse est le reliquat chez l'embryon humain. Située devant le larynx et la trachée, en

forme d'H, elle pèse chez l'adulte 25 à 30 grammes. Son hypertrophie constitue le « goître ».

Elle se compose histologiquement de *vésicules* tapissées d'un épithélium sécrétoire, remplies d'une substance visqueuse (la colloïde) qui contient les hormones. L'activité de l'épithélium se fait dans deux directions :

1° Vers l'intérieur de la cavité vésiculaire dans un premier temps.

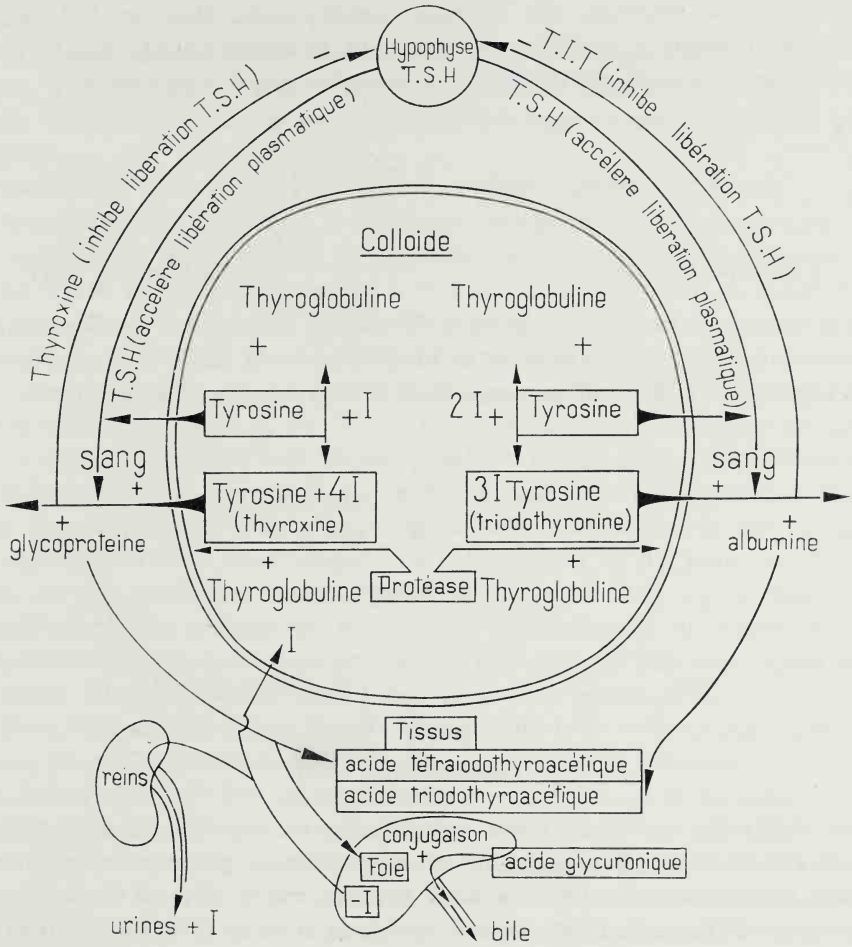


FIG. 84. — *Métabolisme des hormones Thyroïdiennes.*

2° Réabsorption et sécrétion dans les vaisseaux, de la cavité vésiculaire vers l'extérieur dans un deuxième temps.

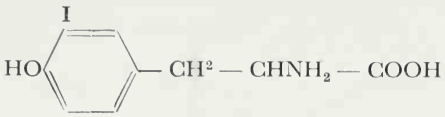
La glande est richement *vascularisée* par les artères thyroïdiennes, et richement innervée par des filets sympathiques (ganglions cervicaux) par le récurrent, le laryngé supérieur et l'hypoglosse.

Chimie biologique.

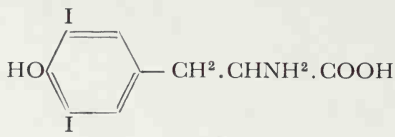
Bauman (1895) découvre la présence d'iode dans la thyroïde. L'absorption journalière normale d'iode est de 100 à 200 g. Elle se fait surtout par l'intestin grêle. L'iode est ensuite véhiculé par le plasma lié aux protéines. De très

faibles quantités sont excrétées par la salive, l'estomac, l'intestin grêle, le lait. Les deux tiers de l'iode absorbé sont excrétés par les reins et le tiers restant est stocké dans la thyroïde. L'hormone thyréostimulante de l'hypophyse (T. S. H.) stimule cette prise en charge de l'iode par la thyroïde (*Fig.* 84).

Dans la thyroïde l'iode est oxydé, ce qui donne une forme « activée ». Cette oxydation est catalysée par un enzyme non identifié. La T. S. H. active également cette réaction. La tyrosine, amino-acide, fixe cet iode oxydé, d'abord en position 3 du noyau aromatique, donnant naissance à la monoiodotyrosine, puis aussi en position 5 donnant la 3-5 diodotyrosine.

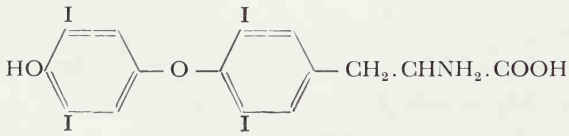


3-Monoiodotyrosine (MIT)

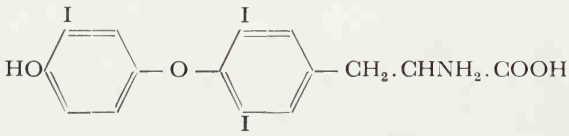


3,5-Diiodotyrosine (DIT).

La réunion de molécules de D. I. T. donne naissance à la tétraiodothyronine ou *thyroxine*. La réunion de la M. I. T. avec la D. I. T. forme la triiodothyronine (T. I. T.) qui apparaît dans la thyroïde simultanément.



Thyroxine



3,5,3-Triodothyronine (TIT).

Ces différents composés iodés sont liés à une protéine, la *thyroglobuline*, dans la glande thyroïde. Thyroxine et triiodothyronine sont stockées dans la colloïde thyroïdienne et libérées dans la circulation suivant les besoins de l'organisme. Mais cela n'est possible qu'après qu'une protéase ait libéré la thyroglobuline, permettant le passage de la thyroxine et de la T. I. T. dans le plasma. La M. I. T. et la D. I. T. sont également libérées de la même façon mais elles perdent, de plus, leur iode sous l'action d'un autre enzyme, et cet iode libre est à nouveau utilisé dans la glande.

La libération de Thyroxine et de T. I. T. dans le plasma est accélérée par la T. S. H. et par l'exposition au froid. L'administration de thyroxine l'empêche, sans doute en supprimant la production de T. S. H. Dans le plasma, la thyroxine est liée de façon lâche à une glycoprotéine qui migre électrophorétiquement dans une région entre les α_1 et les α_2 globulines. Le Butanol la libère. La Triiodothyronine est liée, elle, à une albumine. L'ensemble des sécrétions thyroïdiennes iodées, liées aux protéines (P. B. I. = protein-bound iodine), atteint chez l'homme normal une concentration de 4 à 8 μg/100 ml — 80 % sont de la thyroxine, 20 % de la T. I. T.

La T. I. T. est deux fois plus active que la thyroxine et son action est plus rapide car elle pénètre dans les cellules plus vite que la thyroxine. Elle est aussi plus rapidement dégradée et excrétée.

L'une et l'autre sont métabolisées dans les tissus par désamination et décarboxylation en acide tétraiodothyroacétique ou en acide triiodothyroacétique qui sont quatre fois moins actifs, mais d'action beaucoup plus rapide.

Les voies métaboliques mettent en jeu la conjugaison hépatique avec l'acide glycuronique, suivie d'excrétion dans la bile avec perte de l'iode. L'iode retourne au plasma pour être excrété dans l'urine ou réutilisé par la thyroïde.

Métabolisme de l'iode. — L'iode, inorganique, est concentrée dans la thyroïde en relation avec la synthèse de l'hormone thyroïdienne. Sur 50 mg d'iode dans l'organisme, 10 à 15 sont dans la thyroïde. L'activité thyroïdienne paraît liée plus à la quantité totale d'iode dans la glande qu'à la quantité de thyroxine. Dans les états d'hyperthyroïdisme le contenu en iode par gramme de tissu sec tombe de deux mg normalement à 0,28 mg, ce qui stimulerait la production de T. S. H., exacerbant l'état hyperthyroïdien.

Ce que l'on appelle l'iode lié aux protéines du sang est vraisemblablement l'iode hormonal en transit. Il y a aussi un peu d'iode inorganique dans le sang. Le dosage de l'iode sanguin peut aider au diagnostic des affections thyroïdiennes. L'iode total sanguin varie de cinq à 15 μg pour 100 ml, mais l'iode lié aux protéines, normalement de quatre à huit μg %, fournit une appréciation plus précise de la fonction thyroïdienne. Il augmente dans l'hyperthyroïdisme, mais aussi pendant la grossesse, les brûlures. Après administration d'iode, l'iodémie peut rester élevée un certain temps.

Dans l'hypothyroïdisme, l'iode sanguin total peut être normal, mais celui lié aux protéines (hormonal) est abaissé à 50 % de la normale.

L'iode radioactif (I^{131}) est rapidement concentré dans la thyroïde en combinaison organique après son administration. Dans une première étape, l'iode libre s'accumule dans les cellules épithéliales du follicule. Puis on le trouve dans la D. I. T. et la thyroxine. Finalement, on le trouve dans sa forme liée aux protéines. Tout se passe en 48 heures. Normalement, 20 à 30 % de l'iode^{131} est capté par la glande. 40 % en cas d'hyperthyroïdisme, 20 % en cas d'hypothyroïdisme.

Fonctions de l'Hormone thyroïdienne.

C'est une action « catalytique » sur les processus oxydatifs cellulaires. Elle régule le métabolisme de l'organisme. Les tissus des hypothyroïdiens consomment peu d'oxygène et inversement.

Cet effet est le résultat du découplage des phosphorylations des oxydations (voir p. 110) cellulaires. Mais dans le cas des hormones thyroïdiennes, ce résultat est peut-être la conséquence de l'action de ces substances sur la perméabilité et la structure des membranes *mitochondriales*. En utilisant des mito-

chondries aux membranes rompues, la thyroxine et la triodothyrosine n'ont pas d'effet sur le rapport $\frac{\text{Phosphorylations}}{\text{Oxydations}}$, même à de hautes concentrations (Tapley et Cooper 1956).

L'effet de découplage de la thyroxine est inhibé par le glutathion, l'ion magnésium ou manganèse.

Les conséquences de cette action cellulaire sont les suivantes :

— Sur le métabolisme de base. — L'ablation de la thyroïde réduit le M. B. entre — 30 et — 45 % de la normale en 60 à 80 jours. La calorigénèse est abaissée (frilosité). Les animaux supportent mieux l'anoxie.

— L'exagération de la fonction thyroïdienne augmente le métabolisme de base et la calorigénèse. Les animaux hyperthyroïdiens supportent mal l'anoxie.

— Métabolisme protéique. — *Dans l'hypothyroïdie* : moindre fixation de l'azote pour l'anabolisme protéique. Mais le catabolisme protéique est diminué.

— *Dans l'hyperthyroïdie*, catabolisme protéique augmenté et accroissement de la créatininurie.

— Métabolisme des graisses. — L'hyperthyroïdie intense conduit à la maigreur et à l'acidose par combustion des graisses après épuisement des réserves hydrocarbonées.

— Métabolisme hydro-minéral. — *Hypothyroïdie* : diurèse hydrique ralentie, rétention d'eau, de ClNa. Iodurie abaissée.

— *Hyperthyroïdie :* augmentation de la diurèse, perte d'eau, de ClNa, excrétion exagérée de Ca et de P. Iodurie élevée.

— Métabolisme des H. de C. — *Hypothyroïdie :* glycémie normale ou basse; absorption ralentie du glucose et galactose. Sensibilité à l'insuline exagérée.

— *Hyperthyroïdie :* Glycémie à jeun normale ou élevée. Glycosurie post-prandiale. Absorption intestinale des sucres à une vitesse exagérée.

Expérimentalement on constate une diminution du glycogène hépatique, puis du cardiaque, enfin du musculaire. Augmentation de la résistance à l'insuline.

— Sang et circulation. — *Hypothyroïdie :* diminution du volume circulant et du débit cardiaque minute, de la vitesse circulatoire — anémie — élévation des globulines (surtout α) et de la viscosité. A l'E. C. G. ondes aplaties et parfois inversion de l'onde T.

— *Hyperthyroïdie :* augmentation du volume circulant — tachycardie — augmentation du débit cardiaque minute — Taux des protéines totales et des globulines abaissé et viscosité sanguine diminuée.

— Fonctions nerveuses et psychiques. — *Hypothyroïdie :* apathie, lenteur des processus mentaux, asthénie, fatigabilité.

— *Hyperthyroïdie :* nervosité, irritabilité, émotivité, instabilité. Insomnie. Fatigabilité par épuisement rapide.

Anomalies de la fonction thyroïdienne.

États hypothyroïdiens. — **Suivant l'âge.** — *a*) Crétinisme : provient d'un développement ou d'une absence congénitale de la glande. Elle présente le tableau le plus complet de l'hypothyroïdie avec arrêt du développement physique et mental.

b) Hypothyroïdisme infantile (*Myxœdème de l'adolescence*). — Apparaît plus tard; caractérisée par l'arrêt de la croissance, du développement psychique.

c) Myxœdème de l'adulte : avec abaissement du M. B., de la température, sensibilité au froid. Obésité, troubles des phanères, anémie et réactions mentales.

États hyperthyroïdiens et goîtres. — Le goître est l'augmentation du volume de la thyroïde. Si l'on excepte le cancer et les processus inflammatoires de la thyroïde, le goître peut être ou non associé à l'hyperthyroïdisme.

a) *Goître simple* (endémique ou colloïde) dû à l'apport insuffisant d'iode. Le traitement iodé est efficace.

b) *Goître toxique* (avec hyperthyroïdisme).

c) *L'hyperthyroïdie* peut survenir sans goître. La forme d'hyperthyroïdisme la plus fréquente est la maladie de Basedow ou goître exophtalmique. Le goître peut être diffus ou nodulaire (adénome toxique).

Les signes les plus fréquents sont la nervosité, la fatigabilité, la perte de poids en dépit d'une alimentation normale, tachycardie. L'exophtalmie est fréquente mais non constante.

Diagnostic de laboratoire.

États hypothyroïdiens. — Abaissement du M. B. au-dessous de — 30 %.

— Diminution de l'iode lié aux protéines au-dessous de 4 μ g/100 ml et captation de l'I^{131} de moins de 20 %. Élévation du cholestérol sanguin. Excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes diminuée.

États hyperthyroïdiens. — Élévation du M. B., de l'iode sanguin hormonal (+ de 8 μ g/100 ml), augmentation de la captation de l'I^{131}. Abaissement du cholestérol sanguin. Élévation de la créatine urinaire.

Signalons que certains agents thyroïdiens inhibent la production de thyroxine en prévenant la transformation de l'iode inorganique en sa forme organique par la glande. Ce sont par exemple : le thiouracil, thiourée, etc....

L'accumulation d'iode dans la glande sous l'action de ces substances peut être considérable mais elle est incapable de l'incorporer dans un composé organique.

Régulation de la sécrétion thyroïdienne.

Rôle de l'hypophyse. — Nous avons signalé la sécrétion par l'hypophyse de thyréostimuline. L'hypophysectomie met la thyroïde au repos. L'injection de thyréostimuline l'excite.

Cette sécrétion hypophysaire est elle-même réglée par le taux de thyroxine circulante. L'ablation de la thyroïde provoque un hyperfonctionne-

ment pituitaire. La thyréostimuline libérée paraît agir sur les centres diencéphaliques et être à l'origine des accidents aigus qui suivent parfois la thyroïdectomie et que l'injection de thyroxine fait disparaître.

Rôle du système nerveux. — Celui du diencéphale, encore obscur, est certainement important, en jonction avec la sécrétion hypophysaire.

Par ailleurs, l'excitation prolongée du sympathique cervical provoque un accroissement du métabolisme de base et les sympatholytiques diminuent l'action de la thyroïde sur ce dernier.

Enfin, le système végétatif intervient également par les variations qu'il provoque sur la vascularisation de la glande et en conséquence son activité sécrétoire.

Rôle de l'iodémie. — Un régime alimentaire pauvre en iode diminuera la teneur de la colloïde en thyroxine et inversement.

Par contre, une forte iodémie inhibe la libération de thyroxine, d'où l'emploi de l'iode dans la maladie de Basedow.

Certains auteurs pensent que l'iode interviendrait sur la sécrétion hypophysaire de thyréostimuline, soit directement, soit indirectement, par action sur les centres hypothalamiques.

Les Vitamines A et C seraient inhibitrices. B et D activatrices.

II. — LES PARATHYROÏDES

Ce sont quatre petites glandes intimement accolées à la thyroïde et qui sont restées inconnues jusqu'à ce que les accidents mortels suivant parfois les thyroïdectomies larges fussent attribuées à leur ablation concomitante.

Chez l'homme elles ont 2 à 5 mm de large sur 3 à 8 mm de long, et 0,5 à 2 mm d'épaisseur. A elles quatre elles pèsent 0,05 à 0,3 grammes.

Fonctions.

Les parathyroïdes exercent une action considérable sur le métabolisme du calcium et du phosphore. D'autres effets métaboliques existent mais sont encore obscurs. Nous avons déjà envisagé leur rôle page 197 sur le métabolisme phosphocalcique.

Les extraits parathyroïdiens sont testés par leur capacité à élever le calcium sérique chez le chien normal après injection sous-cutanée. L'unité est égale à 0,01 de la quantité nécessaire à élever le calcium sérique de 1 mg pour 100 ml en 16 à 18 heures après l'injection.

L'administration de parathormone :

— élève donc le taux du calcium sérique et abaisse le taux du phosphore sérique;

— augmente l'élimination du calcium et du phosphore urinaires;

— déplace le calcium osseux, surtout en cas d'insuffisance d'apport alimentaire;

— augmente la phosphatase alcaline du sérum si des perturbations sont apparues au niveau de l'os.

Il paraît certain qu'il existe au moins deux (peut-être plus) hormones parathyroïdiennes.

Les deux principales sont :

a) Un principe mobilisant le calcium par une action directe sur l'os dont il stimule l'activité ostéoclastique. Cette mobilisation calcique est alors extériorisée par l'élévation du taux du calcium sérique (Hypercalcémie) suivie d'une augmentation des pertes urinaires (Hypercalciurie).

b) Une substance phosphaturique qui possède un effet direct sur le rein, diminuant la réabsorption tubulaire des phosphates et augmentant donc leur élimination urinaire, d'où abaissement de leur taux sérique.

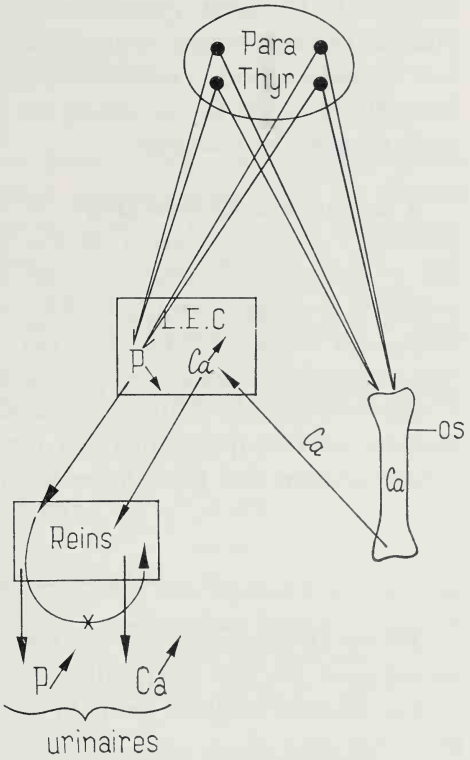


FIG. 85. — *Actions des Parathyroïdes.*

Il est possible que les symptômes d'hyperparathyroïdisme varient avec le type d'hormone particulièrement impliqué dans le dysfonctionnement. Par exemple, on peut rencontrer des syndromes où l'hypercalcémie et l'hypercalciurie sont passagères et l'hypophosphatémie et l'hyperphosphaturie très prononcées. Dans d'autres cas ce sera l'inverse (*Fig.* 85).

L'ablation des parathyroïdes provoque la *tétanie*, une chute prononcée de la fraction ionisée du calcium sanguin, ce qui conduit à une hyperexcitabilité neuro-musculaire. Les extraits parathyroïdiens guérissent la tétanie. L'hormone parathyroïdienne peut agir sur d'autres organes que le rein et l'os. Certains patients atteints d'hyperparathyroïdie peuvent ne pas avoir de symptômes osseux ou rénaux, mais des signes nerveux centraux, des troubles gastro-intestinaux ou du système vasculaire. L'administration répétée d'extraits parathyroïdiens provoque des accidents aigus d'oligurie ou d'anurie, anorexie, hémorragies gastro-intestinales, vomissements, perte de conscience et mort. Ces symptômes sont probablement dus à la déplétion hydroélectrolytique et à d'autres perturbations métaboliques encore obscures.

Anomalies de la fonction parathyroïdienne.

Hypoparathyroïdisme. — Peut revêtir une forme *aiguë*, tétanique avec convulsions, ou *chronique* avec troubles trophiques, troubles nerveux et psychiques, troubles digestifs.

Le signe de Trousseau (contracture par striction à la racine d'un membre), le signe de Chvostek (percussion de la joue entre la commissure labiale et l'oreille entraînant une contraction plus ou moins étendue des muscles de la face homolatéraux), l'excitabilité neuro-musculaire (diminution de la rhéobase, élévation de la chronaxie) en permettent le diagnostic clinique. L'examen sanguin le confirme.

L'hyperparathyroïdisme. — Due généralement à une tumeur des glandes. La décalcification de l'os cause des douleurs et des déformations, des fractures spontanées (maladie de Recklinghausen). Anorexie, nausées, polyuries, sont des symptômes fréquents. Des dépôts calciques dans les tissus mous, des calculs rénaux peuvent apparaître. On doit toujours suspecter l'hyperparathyroïdisme chez les malades atteints de lithiase rénale chronique. L'augmentation de volume des parathyroïdes survient assez souvent chez les malades atteints d'une affection rénale chronique, sans doute en réponse à l'augmentation des phosphates sériques.

Diagnostic de laboratoire.

Hypoparathyroïdisme. — Calcium sérique abaissé (moins de cinq à six mg pour 100 ml) — élévation du P sanguin (quatre à six mg pour 100 ml) — phosphatase alcaline normale — magnésium sérique réduit (1,5 à 1,8 mg pour 100 ml).

Hyperparathyroïdisme. — Taux élevé du calcium sérique, bas du phosphore, phosphatase alcaline normale ou élevée. Dans les lésions glandulaires secondaires à une maladie rénale chronique, la phosphatase alcaline est élevée ou normale également, mais le calcium sérique peut être abaissé par sa fuite urinaire.

Régulation de la sécrétion parathyroïdienne.

a) L'hypophyse antérieure sécrète une parathyro-stimuline qui règle la quantité de parathormone circulante.

b) Aucun argument expérimental ne permet de défendre une corrélation thyro-parathyroïdienne.

c) La parathormone agirait faiblement sur le pancréas et abaisserait la glycémie.

d) Les relations avec la surrénale sont encore discutées, de même qu'avec les ovaires, bien que l'hyperfolliculinémie ait une action hypocalcémiante.

e) A l'égard du système nerveux celui-ci a peu d'influence sur la sécrétion glandulaire, mais par contre la glande a une action considérable sur l'excitabilité nerveuse du fait de son importance dans l'équilibre cationique par son activité sur le métabolisme phosphocalcique.

f) Le taux de la calcémie règle en fait la sécrétion d'hormone parathyroïdienne. C'est un exemple simple d'autorégulation fonctionnelle.

III. — LE PANCRÉAS

Nous avons étudié sa sécrétion externe (voir p. 323). La sécrétion interne soupçonnée par Lanceraux (1877) (lésions pancréatiques dans un diabète grave), fut démontrée par Von Mehring et Minkowski en 1889 (Hyperglycémie et glycosurie après pancréatectomie). En 1898, Laguesse localise cette sécrétion dans les îlots de Langerhans, ce qui la fait dénommer « Insuline » par de Meyer en 1909. Elle fut isolée en 1922 par MacLeod, Banting et Best. Elle est sécrétée par les cellules β.

Le glucagon fut ainsi nommé par Kimball et Murlin. Il est sécrété par les cellules α du pancréas.

A. — INSULINE

Elle joue un rôle essentiel dans le métabolisme des hydrates de carbone du fait qu'elle provoque la mise en réserve du glycogène dans le foie, la conversion des hydrates de carbone en graisses et l'oxydation du glucose par les tissus périphériques. Elle participe ainsi à la régulation de la glycémie.

Chimie biologique (voir p. 70). — Les enzymes protéolytiques l'inactivent et elle ne peut donc être administrée par la bouche. Elle est dénaturée de façon irréversible par les alcalis, réversible par les acides.

La combinaison avec la protamine (insuline-protamine-zinc) rend son absorption plus lente et étale son action dans le temps.

Les préparations d'insuline sont standardisées en mesurant leur effet sur la glycémie du lapin. L'unité d'insuline est la quantité nécessaire pour réduire la glycémie d'un lapin normal de 2 kg, à jeun depuis 24 heures, de 120 à 45 mg pour 100 ml. L'échantillon international conservé à Londres est de 1/22 de mg pour une unité.

Physiologie. — L'injection de fortes doses d'insuline au sujet normal provoque une diminution du sucre sanguin, accompagnée de signes cliniques, faim, irritabilité, tremblements, convulsions et coma, qui disparaissent par administration de glucose. L'hormone agit sur le métabolisme des Hydrates de carbone, puis sur celui des lipides et des acides aminés. On ne sait pas encore exactement son mécanisme d'action, mais cependant certains faits paraissent certains :

— Selon Goldstein et coll., l'une des actions de l'insuline est de faciliter le transport du glucose du liquide extracellulaire au milieu intracellulaire dans certains organes et tissus. Il en résulte alors un accroissement de l'oxydation et de la mise en réserve du glucose dans les cellules. Cependant, elle ne facilite pas l'entrée cellulaire du fructose.

— Une autre action de l'insuline est son antagonisme à l'égard des extraits pituitaires et cortico-surrénaux. La phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate est catalysée par l'hexokinase. Selon Price, Coir et Colowick, l'activité hexokinasique est inhibée par les extraits d'hypophyse antérieure et cette inhibition est elle-même inhibée par l'insuline. Il en est de même des extraits cortico-surrénaux.

— Il est bien établi que la formation des graisses à partir des hydrates de carbone (Lipogenèse) est facilitée par l'insuline, sans doute en facilitant l'entrée du glucose dans les voies de la glycolyse. Elle facilite donc l'apparition d'un matériel précurseur des acides gras et l'énergie nécessaire à ce processus de synthèse. L'insuline facilite aussi la lipogénèse en favorisant l'entrée du glucose dans la voie oxydative directe, par laquelle le TPN réduit (TPN. H) est rendu utilisable dans le processus réducteur de la synthèse des acides gras. Ainsi, avec le foie et le muscle, le tissu graisseux est le principal lieu d'action de l'insuline.

— L'insuline réduit le taux des acides aminés du sang et intervient en accélérant la vitesse de synthèse des protéines à partir des acides aminés. Cet effet est sans doute secondaire à son rôle essentiel sur l'utilisation du glucose qui fournit l'énergie nécessaire à la synthèse protéique.

— L'action de l'insuline sur la constitution des réserves d'A. T. P. a été soutenue.

— Le niveau de la glycémie résulte de l'équilibre entre le taux d'utilisation et de mise en réserve du glucose dans les tissus et celui de formation. Il est noté qu'en cas d'insuffisance insulinique l'excrétion de sucre dans les urines dépasse les quantités ingérées. Cela montre qu'il y a surproduction d'hydrates de carbone dans ce cas. Ce serait la cause de l'hyperglycémie et de la glycosurie du diabète. Selon cette hypothèse, le rôle de l'insuline serait essentiellement de maintenir la balance entre glycogénolyse et lipogénèse, et glycogénolyse et glucogénèse. Ces deux dernières activités métaboliques seraient augmentées par les hormones pituitaires et surrénaliennes.

Activité de l'insuline. — L'activité de l'insuline est détruite par incubation avec des homogénats, des extraits ou des coupes de foie. Ce fait semble dépendre d'un système enzymatique constitué par une *insulinase* et un inhibiteur de celle-ci. Mirsky et ses collaborateurs ont étudié ce système avec de l'insuline marquée à l'iode^{131}. Ils ont montré que l'insulinase peut dégrader l'insuline et que l'inhibiteur de l'insulinase peut interdire cette dégradation.

L'insulinase est responsable du peu de persistance dans le sang de l'insuline in vivo. Trente-cinq minutes chez l'homme suffisent pour que la moitié de l'insuline circulante soit dégradée.

Le foie, le muscle, le rein, possèdent un système insulinasique. En cas d'insulinorésistance il semble qu'il faille incriminer plutôt l'apparition d'un

anticorps liant l'insuline. Cette insuline liée n'est pas utilisable par la cellule mais elle n'est dégradée que lentement. Elle est donc capable d'être libérée progressivement et expose alors, si des doses massives ont été utilisées, à des accidents d'hypoglycémie secondaires.

Substances à action semblable. — Elles ont l'avantage de pouvoir être prises par la bouche. Elles n'abaissent pas le sucre sanguin des animaux rendus diabétiques par l'alloxane, ni ceux pancréatectomisés. Ce sont des

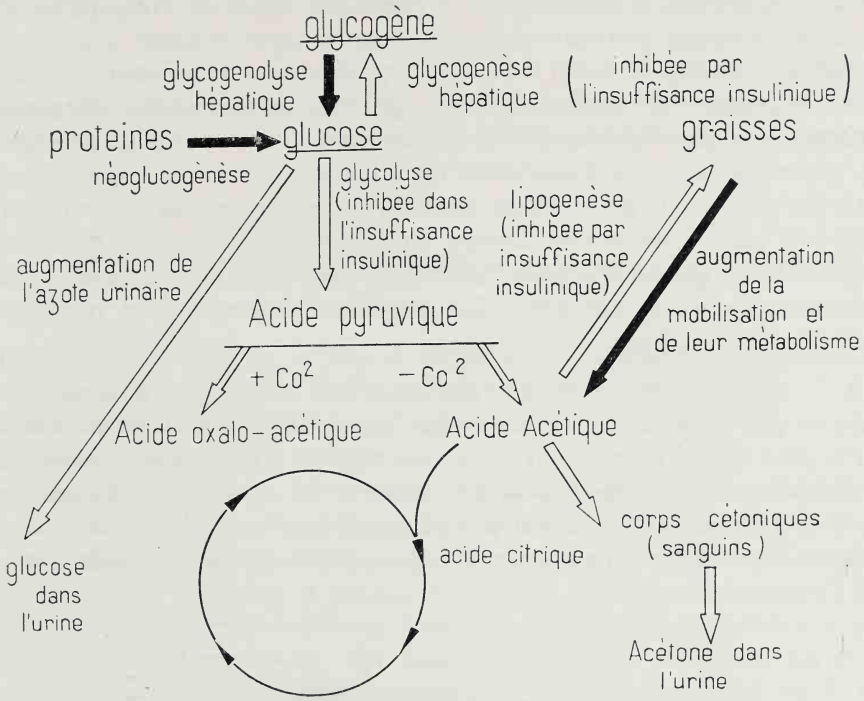


FIG. 86. — *Perturbations Métaboliques du Diabète.*

Les flèches noires indiquent les voies métaboliques demeurées normales. Les blanches, celles perturbées par l'insuffisance insulinique (d'après HAROLD A. HARPER).

dérivés sulfamidés. Leur mode d'action exact n'a pas encore été bien établi, mais on croit qu'elles stimulent les cellules β du pancréas productrices d'insuline.

Anomalies de la fonction insulinique. — A. — LE DIABÈTE CHEZ L'HOMME est caractérisé par une perturbation du métabolisme hydro-carboné avec hyperglycémie et glycosurie. Secondairement, des troubles du métabolisme des graisses et des protéines apparaissent qui aboutissent à l'acidose et à la déshydratation du fait de l'excrétion exagérée d'eau accompagnant le glucose dans les urines (voir p. 304).

L'administration d'insuline corrige ces troubles. Il est certain que le diabète humain est dû à une insuffisance de l'insuline par rapport aux nécessités tissulaires. La destruction chirurgicale ou chimique des îlots de Langerhans provoque le diabète (*Fig.* 86).

Cependant, chez l'homme le diabète ne peut être attribué à une déficience de la sécrétion insulinique que dans un petit nombre de cas. Le fait que l'insuline est détruite par le foie et le rein laisse supposer que certains diabètes sont en rapport avec un accroissement de cette destruction, soit par augmentation de l'activité insulinasique, soit par diminution de l'action de l'inhibition de l'insulinase. Des affections du foie et du rein ont été effectivement observées dans certains cas de diabète.

Chez certains malades apparaît une insulinorésistance. D'autre part, certaines hormones « diabétogènes » telles que celles de l'hypophyse et du cortex surrénalien peuvent provoquer un diabète malgré une sécrétion d'insuline normale.

Actuellement on peut considérer que les perturbations métaboliques observées sont attribuables à une augmentation de la *glycogénolyse hépatique* et à une diminution de l'oxydation du glucose ainsi que de la lipogénèse à partir du glucose. Il peut exister aussi un accroissement de la formation du glucose à partir des acides aminés (néoglucogénèse) et une mobilisation accélérée des graisses d'origine hépatique. Les sécrétions hypophysaires et cortico-surrénaliennes paraissent agir préférentiellement sur le métabolisme protéique et lipidique.

B. — Le diabète expérimental peut être réalisé par pancréatectomie totale ou par l'injection d'alloxane qui détruit les cellules β du pancréas.

On peut aussi l'obtenir par l'injection répétée d'hormones hypophysaires. Ce diabète est dû à une hyperstimulation et un épuisement des cellules β, non à leur destruction comme précédemment.

Le diabète phlorhizinique est d'origine rénale et la glycosurie n'est due qu'à l'impossibilité pour le rein de réabsorber le glucose.

B. — GLUCAGON

Kimball et Murlin remarquèrent que certains extraits pancréatiques provoquaient une hyperglycémie. Ils pensèrent qu'il existait dans le pancréas un facteur hyperglycémiant qu'ils appelèrent « glucagon ». Ce facteur hyperglycémique et glycogénolytique a été, depuis, purifié et isolé des extraits pancréatiques. C'est un polypeptide dont le poids moléculaire est de 3485. Il contient 15 amino-acides différents (p. 70). Il tire son origine des cellules α du pancréas, mais aussi sans doute d'autres cellules localisées dans la muqueuse gastrique et duodénale qui leur ressemblent. Il est certain que l'hormone de croissance (S. T. H.) peut provoquer la sécrétion du glucagon par le pancréas.

Physiologie. — Il stimule la glycogénolyse et élève le sucre sanguin en augmentant de façon élective l'activité de la phosphorylase du foie. L'adrénaline aussi, mais le glucagon s'en distingue en n'augmentant pas la glycogénolyse musculaire, ni le taux d'acide lactique sanguin. Il n'inhibe pas non plus l'utilisation périphérique du glucose.

Il provoque une diminution de la synthèse des acides gras par les coupes de foie (Haugaard). Son action est donc directement opposée à celle de l'insuline.

Les animaux complètement pancréatectomisés n'exigent pas des quantités aussi importantes d'insuline que ceux qui ont un pancréas insulinien inhibé isolément.

Le glucagon ne semble cependant pas être un facteur métabolique très important.

Autres hormones pancréatiques. — Le pancréas paraît sécréter un certain nombre d'hormones telles que la Vagotonine [Santenoise (1927)], la Centropnéine (Polonovski et Santenoise), l'hormone lipocaïque (Dragstedt).

C. — MISE EN JEU DE LA SÉCRÉTION PANCRÉATIQUE INTERNE

L'élément essentiel est le *taux de la glycémie.* (La Barre et de Gayet.) A toute hyperglycémie répond une sécrétion d'insuline (voir p. 510).

Cette réponse peut avoir un mécanisme :

— *direct* : humoral.

— *indirect* : nerveux. Un centre hypothalamique serait très sensible aux variations de la glycémie. L'hyperglycémie en provoquerait l'excitation qui, transmise par la voie des pneumogastriques, déclencherait la sécrétion d'insuline.

Enfin, il existe des corrélations fonctionnelles interglandulaires : le pancréas réagit soit directement, soit indirectement aux sécrétions des autres glandes endocrines. Celles-ci interviennent en effet fréquemment sur le taux de la glycémie, déclenchant alors une réponse pancréatique. C'est le cas de la thyroïde, de la cortico- et de la médullo-surrénale, de l'hypophyse antérieure.

IV. — LES SURRÉNALES

1543 : Eustachius les découvre.

1855 : Addison décrit la maladie portant son nom dans laquelle existent des lésions surrénales.

1895 : Oliver et Schafer montrent l'action hypertensive des extraits.

1901 : Takamine et Aldrich isolent l'adrénaline. Stolz en réalise la synthèse.

1913 : Biedl — 1917 : S. Vincent — 1921 : Houssay et Lewis précisent le rôle de la cortico-surrénale.

1938 : Reichstein synthétise la D. O. C.

Période contemporaine : Travaux de Hench, Kendall, Sarett isolant de nombreuses substances corticoïdes.

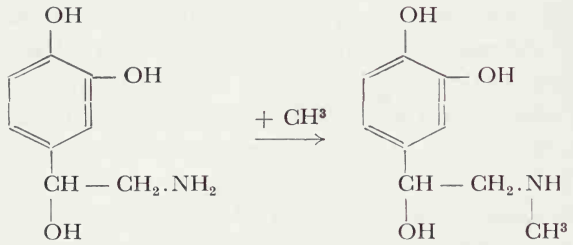
A. — LA MÉDULLO-SURRÉNALE

La médullaire dérive du sympathique. Son hormone est l'adrénaline qui mime les effets de l'excitation sympathique. Elle n'est pas essentielle à la survie. Selon Cannon elle permet seulement une réponse physiologique rapide au froid, à la fatigue, au choc, etc... Elle mobilise le mécanisme de fuite ou de lutte en synergie avec l'orthosympathique. Eränko (1955) a montré que la noradrénaline était sécrétée par des cellules en îlots dont le contenu était déprimé par la nicotine en même temps que la sécrétion de noradrénaline par la surrénale augmentait. L'adrénaline est sécrétée par le tissu médullaire environnant ces îlots.

Chimie biologique (voir aussi p. 71). — La médullo-surrénale contient un à trois mg d'adrénaline par gramme de tissu. Nous avons envisagé sa structure chimique page 71.

Jusqu'à une époque récente on a cru que la médullo-surrénale ne sécrétait qu'une seule hormone. On sait actuellement que sa sécrétion est pour 80 % de l'adrénaline et pour le reste une substance proche, la noradrénaline. On a démontré également que l'excitation du nerf hépatique du chat libérait de la noradrénaline. L'action physiologique de la noradrénaline est quelque peu différente de l'adrénaline.

On voit que la noradrénaline est un précurseur de l'adrénaline par méthylation du premier groupe aminé.



Noradrénaline *Adrénaline.*

L'adrénaline dérive de la tyrosine et de la phénylalanine.

Physiologie. — *a*) **Effets sur le système cardio-vasculaire.** — L'ADRÉNALINE provoque une vaso-dilatation des artères des muscles squelettiques et une vaso-constriction des artérioles cutanées, des muqueuses et des viscères splanchniques. Elle stimule la contraction cardiaque, augmentant le rythme, l'irritabilité, la puissance de la contraction, le débit cardiaque.

LA NORADRÉNALINE ou sympathine a beaucoup moins d'action sur le cœur, mais autant sur le système vasculaire. Elle est vaso-constrictrice dans toutes les régions, alors que l'adrénaline ne l'est que dans des régions précises.

Adrénaline et noradrénaline provoquent une hypertension artérielle, plus nette pour la noradrénaline.

b) **Action sur les muscles lisses viscéraux.** — L'adrénaline provoque la *relaxation* des muscles des parois de l'estomac, de l'intestin, des bronches, de la vessie et, par contre, la *contraction* des sphincters, en particulier en ce qui concerne l'estomac et la vessie. Mais d'autres muscles lisses peuvent se contracter sous son influence : il en est ainsi pour la pupille, les muscles pilo-moteurs, le muscle utérin. La rate et le foie diminuent de volume sous son action, du fait du réservoir sanguin qu'ils constituent.

c) **Action sur le sucre sanguin.** — Elle déclenche une glycogénolyse hépatique qui a pour conséquence une élévation de la glycémie. Parallèlement elle élève la kaliémie sans que l'hyperkaliémie paraisse liée exclusivement à la glycogénolyse. Il est probable que l'augmentation du tonus musculaire lisse des vaisseaux qu'elle engendre (association de l'actine et de la myosine) s'accompagne d'un appauvrissement de la fibre en K et de son enrichissement en Na, comme paraissent le confirmer certaines études faites avec des ions marqués.

d) **Stimulation de la production d'A. C. T. H.** — L'expérimentation animale avait conduit à penser que l'adrénaline stimulait l'axe hypophyso-surrénalien lorsqu'on utilisait comme critère du fonctionnement de cet axe la diminution des éosinophiles du sang circulant. Mais il paraît actuellement moins certain que la numération des éosinophiles soit strictement dépendante du fonctionnement cortico-surrénal. On peut donc en conclure qu'il est moins sûr que l'excitation hypophysaire antérieure par l'adrénaline soit réelle chez l'homme.

e) **Adrénaline et noradrénaline** provoquent, en les mobilisant, une augmentation des acides gras non estérifiés dans le plasma.

f) **Après injection d'adrénaline,** les muscles squelettiques se fatiguent plus lentement; elle augmente le rythme et la profondeur de la ventilation, après une apnée transitoire fréquente, consécutive à l'action de l'hypertension sur les baro-récepteurs; elle stimule l'activité métabolique et élève le quotient respiratoire.

Dans l'ensemble, l'action de l'adrénaline est assez semblable à l'excitation de l'orthosympathique. Nous verrons en étudiant les médiateurs chimiques de l'influx nerveux que l'existence de ces derniers permet de comprendre cette analogie, bien qu'en fait le vrai médiateur sympathique soit sans doute la noradrénaline.

La médullo-surrénale doit en quelque sorte être considérée comme un ganglion sympathique dont elle a d'ailleurs l'origine embryologique.

Anomalies de la fonction médullo-surrénale. — S'il est difficile de décrire un état clinique lié à l'insuffisance médullo-surrénale, par contre l'hyperactivité due généralement à une tumeur (Phéochromocytome) est fréquemment rencontrée en clinique. Les crises hypertensives intermittentes peuvent précéder une hypertension permanente (d'où le nom de surrénalomes hypertensifs) avec insuffisance coronarienne, œdème pulmonaire, fibrillation ventriculaire.

On a souvent constaté que ces tumeurs surrénaliennes sont beaucoup plus riches en noradrénaline qu'en adrénaline.

Mise en jeu de la sécrétion adrénalinique. — Elle est sous la dépendance du système nerveux dont l'action excito-sécrétoire peut être déclenchée soit par voie réflexe, soit par action intercentrale, soit par voie humorale. Mais certaines substances peuvent agir directement sur les cellules médullo-surrénales en les excitant (acétylcholine).

Le système nerveux adrénalino-sécréteur possède :

a) **Des centres.** — L'un est hypothalamique (Houssay et Molinelli), un autre bulbaire, qui joue le rôle essentiel, un dernier enfin, médullaire, au-dessus de la troisième paire, a un rôle accessoire. L'excitation d'un de ces centres provoque une sécrétion d'adrénaline tant que les splanchniques sont intacts.

b) **Les nerfs excito-sécrétoires centrifuges.** — Les fibres adrénalino-sécrétoires parties de ces centres descendent dans le cordon latéral de la moelle et quittent cette dernière par les racines antérieures de D_{10} à L_1. Elles gagnent la chaîne sympathique et parviennent à la médullo-surrénale par les grands et petits splanchniques.

L'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire de Tournade et Chabrol abouchant la veine surrénale d'un chien A à la veine jugulaire d'un chien B permet de mettre en évidence la sécrétion d'adrénaline chez A par l'apparition d'une hypertension chez B.

c) **Des voies centripètes.** — Un rôle primordial est dévolu aux nerfs partant des zones réflexogènes sino-carotidiennes, qui portent aux centres vaso-moteurs et adrénalino-sécréteurs les excitations provoquées par les variations tensionnelles au niveau des éléments baro-sensibles. Une hypotension artérielle déclenchera par cette voie une adrénalino-sécrétion alors qu'une hypertension au contraire réduira la sécrétion surrénale.

Mais des excitations cutanées (froid) sont aussi capables de provoquer une vaso-constriction par décharge d'adrénaline. Ceci nous conduit à envisager le rôle récemment mis en évidence d'un système de corrélation.

d) **La formation réticulée.** — Nous la décrirons plus tard et nous limiterons ici à dire que, grâce surtout aux travaux de Magoun, Rhines et Moruzzi, nous commençons à connaître la physiologie de ce groupe cellulaire qui s'étend de la région bulbaire à l'hypothalamus latéral et postérieur. On distingue une formation réticulaire activatrice (S. A. A. = système activateur ascendant) et une formation réticulaire descendante qui comprend deux parties, l'une inhibitrice, l'autre excitatrice.

Mais certains pensent qu'il n'existe que deux systèmes réticulés, un système activateur et facilitateur ascendant et descendant et un système inhibiteur descendant dont les interconnexions étroites rendent même la distinction plus théorique que réelle.

Actuellement, bornons-nous à noter que les cellules de ces formations réticulaires sont en connexions synaptiques :

1° Avec des fibres afférentes. Ce sont des collatérales courtes qui se détachent, sur toute la hauteur de la formation, des voies sensitives, sensorielles et végétatives. Elles se trouvent ainsi en dérivation sur les grands faisceaux ascendants et rien de ce qui prend contact avec l'organisme ne leur demeure étranger.

Le cortex cérébral envoie, semble-t-il, des influx corticofuges sur les mêmes neurones qui reçoivent les afférences périphériques. Mais le cortex, le cervelet, envoient également des fibres à la formation réticulée descendante inhibitrice.

2° La formation réticulée est en connexion par des fibres qui la quittent avec le cortex, directement ou par l'intermédiaire d'un relais thalamique : système ascendant.

— Avec la moelle, dont elle contrôle l'activité : système descendant.

3° Les neurones de la substance réticulée sont excités par l'adrénaline circulante et cette stimulation se transmet au cortex (Dell, Bonvallet, Hugelin et Hiebel). L'activation corticale secondaire à l'excitation de la formation réticulaire pourra donc faire appel à un

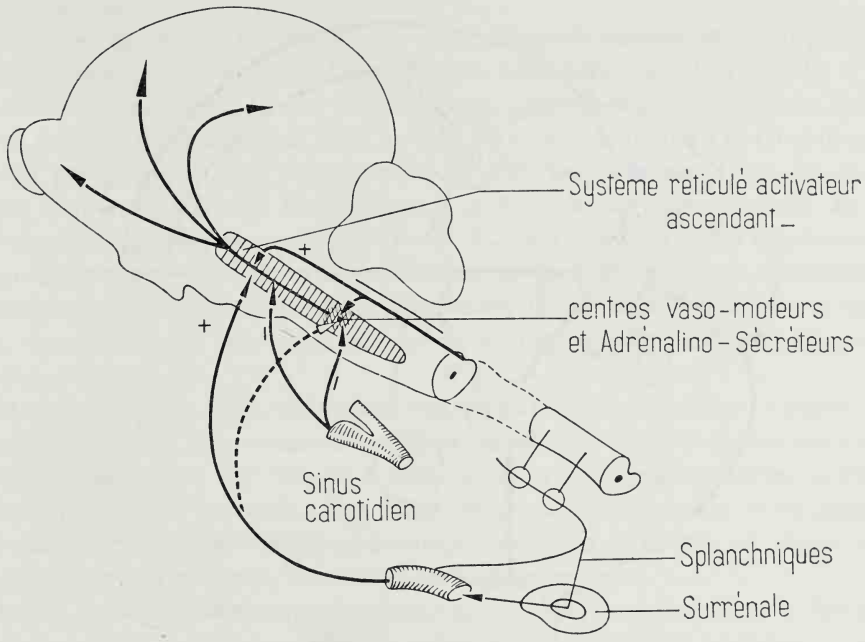


Fig. 87. — *Ajustement de l'activité corticale et du tonus sympathique* (d'après Bonvallet, Dell et Hiebel).

mécanisme nerveux rapide, du fait des afférences sensitives, et à un mécanisme humoral, plus lent, dû à la libération d'adrénaline réflexe.

La réticulée activatrice est également sensible au CO_2 sanguin, l'hypercapnie provoquant une excitation réticulaire et corticale. L'hypocapnie par contre provoque une inhibition corticale mais non réticulaire (Hugelin et Bonvallet). Il en résulte que le cortex désactivateur étant influencé par l'hypocapnie, la réticulée, libérée de son frein cortical, est plus excitable et que c'est sa fonction activatrice descendante qui sera la plus influencée.

Régulation de la sécrétion d'adrénaline. — Après ce que nous venons de dire on voit que, la sécrétion adrénalinique, dépendant de l'excitation des centres adrénalino-sécréteurs dont le bulbaire est primordial, est soumise à une régulation réflexe et humorale (*Fig.* 87).

Réflexe. — Nous avons dit l'importance des influx émanant des zones baro-sensibles qui dépriment les centres adrénalino-sécréteurs en cas d'hypertension. Mais nous savons que ces mêmes influx sont également capables d'influencer la réticulée et que l'hypertension sino-carotidienne peut provo-

quer une activation du système inhibiteur et, semble-t-il, une inhibition du système activateur ascendant.

Il en résultera une inhibition corticale et des centres adrénalino-sécréteurs sous-jacents.

Humorale. — Par contre, l'adrénaline, activatrice du système activateur ascendant, est cause d'une activation corticale capable vraisemblablement, en retour, par voie cortico-thalamique, d'influencer les centres adrénalino-sécréteurs, que l'Hormone pourrait aussi exciter directement.

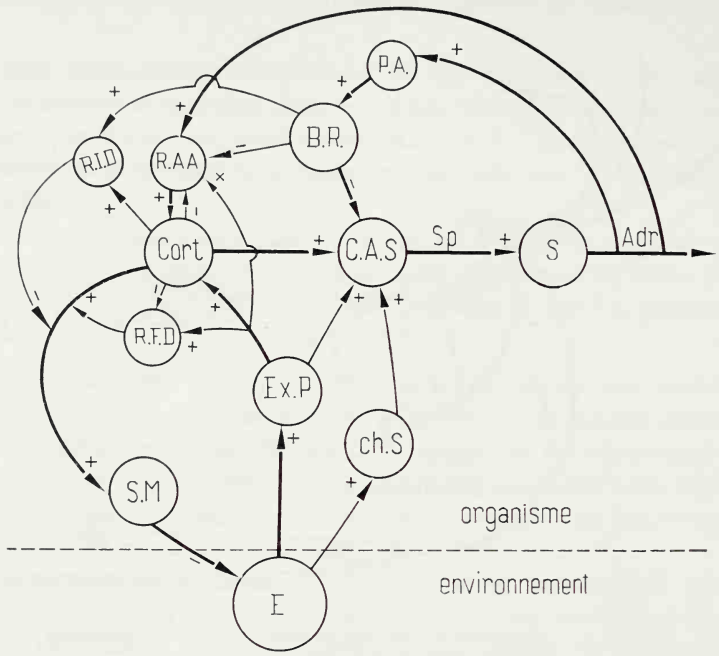


Fig. 88. — *Régulation de la sécrétion d'adrénaline. En traits plus larges*, les trois rétroactions essentielles.

S, Surrénales; *Adr*, adrénaline; *C. A. S*, Centres adrénalino-sécréteurs; *B. R*, baro-récepteurs; *P. A*, pression artérielle; *R. A. A.*, Réticulée activatrice ascendante; *R. I. D*, réticulée inhibitrice descendante; *R. F. D*, Réticulée facilitatrice descendante; *Cort.*, cortex; *Ex.* excitations périphériques; *Ch. S*, chimisme sanguin; *S. M*, système moteur; *E.* environnement; *Sp*, Splanchnique.

On devine là un système cybernétique complexe dont nous ne connaissons encore qu'imparfaitement les détails de fonctionnement. Essayons cependant d'en bâtir le schéma.

Représentation cybernétique (*Fig.* 88). — La surrénale (S), effecteur de l'effet sécrétion d'adrénaline (Adr), est mise en jeu par le splanchnique (Sp) facteur positif de la sécrétion, lui-même commandé par des centres adrénalino-sécréteurs (C. A. S.). Ceux-ci sont sensibles, d'une part aux excitations périphériques (Ex. P.) directement par voie nerveuse ou indirectement par voie humorale (Ch. S). Dans ce dernier cas en effet, c'est l'environnement (E)

qui commande généralement l'asphyxie, l'hypoglycémie (faim), l'hypercapnie, pour ne citer que ces exemples (Chimisme sanguin = Ch. S).

Mais la sécrétion d'adrénaline excite la réticulée activatrice ascendante (R. A. A.) que l'environnement a d'ailleurs déjà excitée par voie nerveuse directe. Celle-ci activera le cortex (Cort.) qui, en retour, commande le système moteur (S. M.). Ce dernier est capable d'intervenir sur l'environnement (E.) ou de soustraire l'organisme à son action. Il existe donc là une régulation entre l'individu et le milieu avec rétroaction négative d'un intérêt primordial pour les situations d'exception et dans lequel, on le sait, l'adrénaline joue un grand rôle.

Mais le cortex agit sur les centres adrénalino-sécréteurs de façon positive, et son activation entretiendra la sécrétion adrénalinique. Il s'agit là d'une régulation en tendance, ce qui veut dire que, grâce à cette rétroaction, l'adrénaline sera un facteur positif de sa propre sécrétion tant que l'environnement agressif persistera ou que l'épuisement ne sera pas survenu. C'est du moins ce que suggère le schéma. Cependant, il existe une soupape de sûreté du fait de l'entrée en jeu des baro-récepteurs (B. R.) qui, eux, en cas d'hypertension dangereuse, pour les vaisseaux cérébraux en particulier, vont commander l'inhibition des centres adrénalino-sécréteurs. Ce dernier fait explique peut-être, en partie, les particularités physiopathologiques du choc hémorragique.

Dans celui-ci, en effet, l'Hypotension carotidienne entretient la régulation en tendance, et la vaso-constriction splanchnique, facteur essentiel de l'irréversibilité du choc. Le retour à une pression intra-carotidienne normale (transfusions) ou l'anesthésie des baro-récepteurs (infiltration novocaïnique sinu-carotidienne) ont vraisemblablement leur efficacité liée en partie à la suppression de ce « cercle vicieux » (H. Laborit).

Enfin, il semble bien que l'activation corticale est elle-même à l'origine d'influx corticaux inhibiteurs de la réticulée : rétroaction négative contrôlant l'activité du cortex. Une fois de plus nous voyons apparaître une régulation entre l'organisme et l'environnement dans un schéma cybernétique, et ceci est conforme à ce que l'on sait de l'adrénaline, neurohormone des situations excessives, aboutissant à une réaction de l'organisme entier, à un certain comportement de sa part vis-à-vis du milieu où il baigne. Ce schéma permet de mieux comprendre l'opinion de Holtz qui voit dans la noradrénaline (Sympathine) la neurohormone des régulations physiologiques et dans l'adrénaline l'hormone de la réaction aux agressions variées.

Le rôle des amino-oxydases. — Les amino-oxydases, largement répandues dans les tissus, détruisent par oxydation l'adrénaline et la noradrénaline (mais préférentiellement cette dernière). L'éphédrine inhibe ces amino-oxydases (comme la Néostigmine inhibe la cholinestérase) (voir p. 453). Von Euler (1951) pense que des catécholoxydases ont le même rôle destructeur sur la noradrénaline. Il semble exister des stocks de noradrénaline dans les cellules musculaires lisses des parois vasculaires. La réserpine semble les épuiser. Enfin, l'inactivation de la noradrénaline peut se réaliser aussi par méthylation, sous l'action de la O-méthyltransférase. (Armstrong, Axelrod.)

B. — LA CORTICO-SURRÉNALE

La partie externe de la glande surrénale, ou cortex, est essentielle. D'origine embryologique complètement différente de la médullaire, elle provient du tissu mésodermique. Dans l'embryon humain de 20 mm, les cellules chromaffines qui donneront la médullaire migrent au centre du tissu cortical.

Extrait cortical, la cortine contient un nombre considérable d'hormones qui sont toutes des stéroïdes (voir p. 68) ayant comme caractéristique un noyau cyclopentano-perhydrophénantrène. Les hormones sexuelles sont aussi des stéroïdes, ce qui permet d'expliquer l'origine embryologique identique des gonades et du cortex surrénalien.

Fonctions.

Les hormones corticales agissent puissamment sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes, sur celui des protéines, des hydrates de carbone, des graisses. Cette multiplicité d'action porte à penser que ces hormones interviennent dans un processus physiologique essentiel, peut-être la perméabilité membranaire. Mais il est également certain qu'elles agissent sur les systèmes enzymatiques cellulaires.

Chimie biologique.

Trente composés ont été isolés du cortex surrénal, mais finalement cinq seulement paraissent intervenir physiologiquement chez l'homme : les composés A, B, E (cortisone), F (hydrocortisone, cortisol) et l'aldostérone.

— Ceux ayant une chaîne latérale en C^{17} et pas d'oxygène fixe sur le C^{11} sont les minéralocorticoïdes agissant sur la balance hydro-électrolytique.

— Ceux ayant une chaîne latérale en C^{17} mais aussi un oxygène en C^{11} sont les glucocorticoïdes ou 11 oxystéroïdes (Corticostérone ou composé B et cortisone) agissent peu sur l'équilibre hydroélectrolytique et essentiellement sur le métabolisme hydrocarboné.

— Ceux n'ayant pas de chaîne latérale en C^{17}, de formule proche des hormones sexuelles, sont les corticoïdes androgènes ou 17 corticostéroïdes.

Physiologie.

Les effets les mieux définis des corticostéroïdes peuvent être réunis sous trois rubriques :

Action sur l'eau et les électrolytes. — Tous les corticoïdes actifs augmentent la réabsorption du sodium et du chlore par les tubes rénaux, diminuent leur excrétion par les glandes sudoripares, salivaires et le tractus

intestinal. Il existe cependant des différences considérables dans l'intensité de cette action suivant les composés envisagés.

L'Hydrocortisone (composé F) possède l'action la plus faible, alors que l'aldostérone est la plus puissante, puisqu'elle est 1 000 fois plus efficace que l'hydrocortisone sur la régulation hydro-électrolytique. La rétention sodée, nous l'avons dit (voir p. 309), est associée à une excrétion accrue du potassium du fait de l'échange du potassium intracellulaire avec le sodium extracellulaire. La conséquence de ces échanges ioniques est une redistribution hydrique dans les différents compartiments de l'organisme. Sous l'action de la cortisone et de l'hydrocortisone en quantités importantes, on peut constater par exemple une augmentation jusqu'à 20 % des liquides extracellulaires du fait de la mobilisation du Na du tissu conjonctif et de son passage dans le liquide extracellulaire. Il en résulte une augmentation du volume circulant et de la diurèse. L'ablation des surrénales provoque au contraire un passage du sodium et de l'eau dans la cellule, une sortie du potassium des cellules; la déshydration est rapide avec hyperkaliémie et azotémie. Mort enfin en collapsus circulatoire.

L'aldostérone, elle, a été mise en évidence dans le sang des veines surrénales et dans les extraits corticaux. On la retrouve aussi dans les urines.

A l'opposé des autres corticoïdes, la production d'aldostérone ne paraît que peu influencée par l'A. C. T. H. Sa production chez les sujets normaux est très influencée par la privation sodée, comme on peut s'en rendre compte par son dosage dans l'urine où l'on en trouve des quantités accrues. L'apport sodé produit l'effet inverse. Ces variations de la production d'aldostérone s'accompagnent de variations de poids vraisemblablement en rapport avec des variations du volume des liquides extracellulaires. Il a même été envisagé que la sécrétion de l'hormone dépendait beaucoup plus de ces dernières, qui influenceraient le « volumo-récepteur », que de la concentration sodée ou de la quantité globale du Na dans l'organisme. Mills, Casper et Bartter ont montré qu'en liant la veine cave au-dessus du diaphragme on stimulait la sécrétion d'aldostérone. Cette stimulation est supprimée au contraire pendant 90 minutes après l'ablation de la ligature. Ces constatations exigent la présence de vagues intacts.

Un régime sans potassium diminue la sécrétion d'aldostérone. C'est l'inverse en cas d'enrichissement de la ration potassique. Il est probable que l'action du potassium n'est pas liée aux variations des volumes liquidiens.

La sécrétion d'aldostérone est accrue dans les cirrhoses, les néphroses et l'insuffisance cardiaque, ce qui aggrave la rétention hydrosodée, les œdèmes et la maladie.

La 11 désoxycorticostérone (D. O. C.) généralement utilisée sous forme d'acétate (D. O. C. A.) est un *stéroïde de synthèse.* Il a une puissante action hydro-électrolytique bien que plus faible que celle de l'aldostérone. Elle peut être administrée par voie sublinguale. L'aldostérone est 25 fois plus puissante dans l'action de rétention sodée, mais seulement cinq fois dans celle d'excrétion potassique. La D. O. C. conduit à une rétention hydrique intracellulaire.

Action sur le métabolisme des protéines, hydrates de carbone et graisses. — Les stéroïdes à action métabolique (corticostérone ou composé B de Kendall, cortisone ou composé E de Kendall, hydrocortisone, cortisol ou composé F de Kendall), ces 11 oxystéroïdes produisent les effets suivants :

— Hyperglycémie.
— Diminution de la lipogénèse à partir des hydrates de carbone.
— Diminution de l'oxydation des hydrates de carbone.
— Augmentation de la néoglucogénèse.
— Catabolisme protéique pouvant aboutir même à l'ostéoporose et hypocalcémie.
— Épargne glucidique du fait de la mobilisation des graisses hépatiques et de leur meilleure utilisation.
— Augmentation de l'excrétion des urates.
— Involution du thymus et des tissus lymphoïdes.
— Sur le sang : éosinopénie, lymphopénie, leucocytose et érythrémie.
— Augmentation de la sécrétion de l'HCl et du pepsinogène gastriques et du trypsinogène pancréatique.

Action hormonale sexuelle. — Ce sont les hormones androgènes à action protéino-anabolique de la surrénale. Cette glande en effet produit des hormones de structure semblable à celle des hormones sexuelles, mâles et femelles (androgènes et œstrogènes).

L'adrénostérone par exemple isolée de la surrénale de bœuf a le cinquième de l'activité de l'androstérone qui est l'hormone androgène standard.

D'ailleurs, l'urine des castrats contient encore des hormones sexuelles, d'origine surrénale probablement. Elle favorise l'anabolisme protidique, la rétention du phosphore, du potassium, du sodium et du chlore. Administrées en trop grande quantité, les hormones androgènes surrénales peuvent favoriser la masculinisation des femelles.

Actions secondaires (anti-inflammatoire). — Les hormones surrénales ont des actions multiples qui ne peuvent être actuellement interprétées sur la base de leurs effets métaboliques connus. De nombreuses affections morbides sont améliorées par l'administration d'hormones cortico-surrénales ou d'A. C. T. H. qui en déclenche la sécrétion. Il en est ainsi des maladies du collagène (arthrite rhumatoïde). Ces hormones paraissent modifier la réponse cellulaire aux agressions infectieuses et, dans les états allergiques, la formation des anticorps.

Synthèse biologique des hormones corticales.

Le cortex surrénal contient d'assez grandes quantités de cholestérol et d'acide ascorbique. Après injection d'A. C. T. H. ou après une agression quelconque, les réserves glandulaires de ces deux substances diminuent considérablement. On pense donc que le cholestérol est le précurseur des hormones corticales. Le rôle de l'acide ascorbique n'est pas évident. Après hypophy-

sectomie, le dosage du cholestérol et de l'acide ascorbique surrénalien est utilisé comme tests d'essai biologique de l'A. C. T. H.

Le placenta paraît capable de libérer des hormones ayant une activité cortico-surrénale. Les addisonniennes sont améliorées par la grossesse, ainsi que les gestantes antérieurement atteintes d'arthrite rhumatoïde.

Métabolisme des corticostéroïdes (*Fig.* 89).

La plupart des corticostéroïdes sont véhiculés par le sang sous une forme conjuguée aux protéines sériques. Mais après leur passage dans le foie, les 17-Hydroxystéroïdes sont conjugués, surtout avec l'acide glycuronique, et

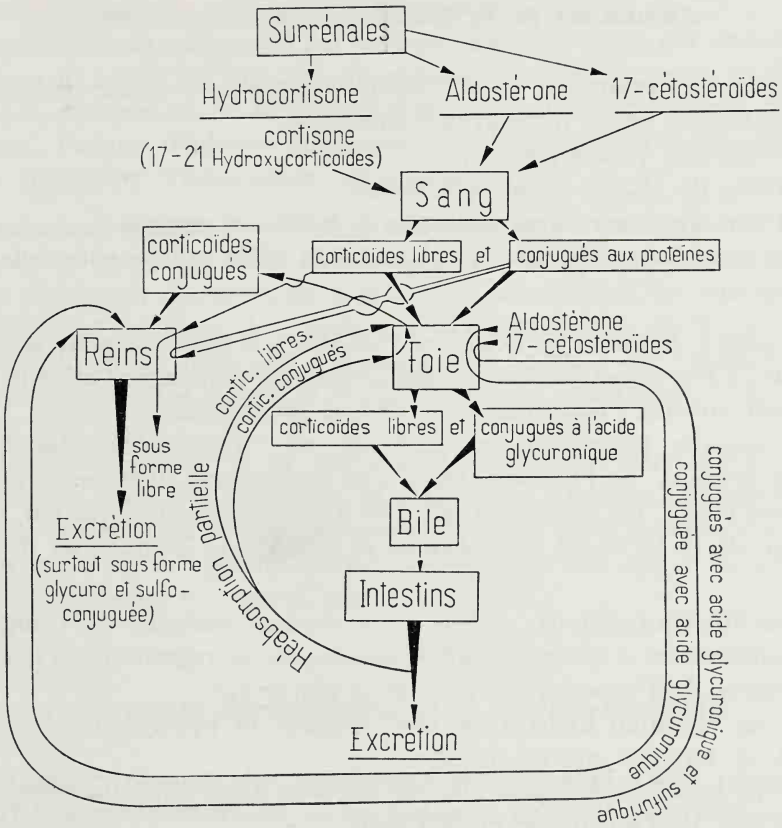


Fig. 89. — *Destinées des Corticostéroïdes.*

réduites en dérivés inactifs. Qu'ils soient libres ou conjugués, les corticoïdes surrénaux sont excrétés dans l'intestin avec la bile, mais en partie réabsorbés par l'intestin dans la circulation porte. C'est pourquoi le rein intervient également dans l'excrétion des corticoïdes libres ou conjugués bien qu'il y ait aussi un certain degré de réabsorption tubulaire. La liaison assez stable entre les hormones stéroïdes et les albumines sériques explique leur concentration faible dans les urines. Par contre, les stéroïdes conjugués avec les acides glycuronique et sulfurique sont moins étroitement liés avec les albumines et sont plus

hydrosolubles. Elles seront donc plus facilement excrétées dans les urines. On conçoit donc le rôle essentiel du foie dans l'inactivation des hormones cortico-surrénales. Son fonctionnement insuffisant s'accompagne d'un accroissement du taux hormonal dans le sang circulant. La même constatation peut être faite également dans certaines insuffisances rénales. On a pensé que dans les insuffisances hépatiques chroniques (cirrhose) et dans l'insuffisance cardiaque, l'insuffisante inhibition des hormones agissant sur le métabolisme hydrominéral était à l'origine des ascites et des œdèmes. Du fait de leur inactivation partielle par le foie, on doit considérablement élever la posologie de ces drogues quand elles sont administrées par la bouche.

Anomalies de la fonction cortico-surrénale.

Hypofonctionnement. — 1° Adrénalectomie. — Perte de Na du fait de l'impossibilité de la réabsorption tubulaire.

— Rétention potassique.

— Perte de chlore et de bicarbonate.

— Perte d'eau avec déshydratation et hémoconcentration.

Chez le rat, une alimentation très riche en ClNa suffit à obtenir la survie indéfiniment.

Maladie d'Addison. — Due chez l'homme à la destruction de la cortico-surrénale (Tuberculose souvent). Symptomatologie semblable à celle de l'adrénalectomie suivant l'importance des lésions glandulaires.

Les malades présentent de l'asthénie, de l'hypotension, des troubles gastro-intestinaux, de l'hypoglycémie, une température abaissée et une pigmentation brune des téguments. Ils sont grandement améliorés par l'administration de D. O. C. A., de cortisone et de 10 à 15 gr par jour de ClNa.

Hyperfonctionnement. — Dû à des tumeurs malignes ou bénignes du cortex surrénal ou à l'administration continuelle et regrettable d'hormones. On y trouve de l'hyperglycémie et de la glycosurie.

— Une rétention hydrosaline avec œdèmes et hypertension.

— Une balance azotée négative.

— Une hypokaliémie avec alcalose due à la déplétion potassique.

— Enfin, de l'hirsutisme et de l'acné.

Certaines tumeurs s'accompagnent d'une *surproduction d'hormones androgènes.* Il en résulte un virilisme infantile ou un syndrome adréno-génital (Apert et Gallais). Les femmes présentent des caractères sexuels secondaires masculins et une régression de leurs caractères féminins. Il est rare de voir des tumeurs féminisantes chez l'homme. Les tumeurs androgènes produisent chez lui une macrogénitosomie avec puberté accélérée.

Il semble que l'hydrocortisone soit indispensable pour maintenir une balance équilibrée entre l'hypophyse et les surrénales. En son absence, une sécrétion exagérée d'A. C. T. H. survient. L'hyperactivité cortico-surrénale qui en résulte porte surtout sur les hormones androgènes. Le traitement par

la cortisone améliore ces malades en freinant l'hypophyse. L'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes revient à la normale, montrant la normalisation du fonctionnement surrénalien.

Un autre syndrome d'hyperfonctionnement présente une *symptomatologie hypertensive* et l'excrétion d'une forte quantité de 11-désoxycortisol (composé S) que l'on dose comme un 11 oxystéroïde.

Une autre variété d'hypercorticisme est le *syndrome de Cushing*. Décrit par cet auteur en 1932 et attribué à cette époque à une hyperactivité hypophysaire en rapport avec une tumeur (adénome) basophile de l'hypophyse. Mais plus tard l'origine hypophysaire du syndrome ne fut pas toujours retrouvée, alors que dans tous les cas on constate un hyperfonctionnement cortico-surrénalien. Mais Cortisone et A. C. T. H. peuvent également le produire si elles sont administrées suffisamment longtemps.

Ce syndrome est caractérisé par un anabolisme lipidique, par une adiposité de la face, du cou et du tronc, de l'hirsutisme, de l'hypertension, anabolisme glucidique (diminution de la tolérance au sucre et hyperglycémie, insulinorésistance). Par une déplétion potassique et de l'alcalose, un catabolisme protidique augmenté (Ostéoporose, vergetures).

Aldostéronisme primaire. — On a décrit récemment des tumeurs (aldostérones) de la surrénale avec seulement hypersécrétion d'aldostérone. Les malades présentent des crises de tétanie, des paresthésies, un type de paralysie périodique familiale, de l'alcalose, de l'hypokaliémie, de l'hypertension, polyurie, polydipsie, mais pas d'œdèmes. On constate de l'aldostéronurie. Après restriction sodée, l'alcalose et l'hypokaliémie disparaissent et le sodium disparaît des urines.

L'absence d'œdème et la polyurie peuvent être interprétées comme l'impossibilité, pour le tubule rénal de répondre à l'hormone antidiurétique, du fait de la déplétion potassique consécutive à la perte considérable de cet ion provoquée par la tumeur. Richter a montré en effet que le rat en sévère déplétion potassique ne répond plus à l'H. A. D.

Exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale.

Excrétion urinaire des hormones stéroïdes et taux sérique. — **1° Les 17-Hydroxycorticostéroïdes.** — La meilleure méthode pour mettre en évidence une insuffisance surrénale est de rechercher la réponse de la glande à l'injection d'A. C. T. H. par voie intramusculaire, ou mieux intraveineuse (20 unités). La plus grande part des corticoïdes excrétés étant glycuronoconjugués, les urines doivent d'abord être traitées par la glycuronidase. Voici les chiffres rencontrés (voir p. 394).

2° Les 17-cétostéroïdes urinaires. — On peut distinguer les trois types : acides, phénoliques et neutres. Les premiers dérivent des acides biliaires, les phénoliques des œstrogènes, seules les neutres sont capables de fournir des renseignements sur le fonctionnement endocrine des testicules et des surrénales. On les divise en fractions β et α. La première est précipitée par

la digitonine, pas la seconde. Chez la femme, les 17-cétostéroïdes sont entièrement produits par le cortex surrénal. Chez l'homme les testicules participent à leur production pour un tiers. Ils sont augmentés dans certains cas d'hypercorticisme.

	Dans les urines de 24 h	*Après injection de 20 unités d'A. C. T. H.*
Sujet normal adulte — Hommes. .	10 mg ± 4	30 mg
Sujet normal adulte — Femmes. .	7 mg ± 3	
Insuffisance surrénale . . .	< 3 mg	Pas de changement
Hypercorticisme . . . . . (Syndrome de Cushing, stress variés, insuffisance hépatique	> 12 mg	> 40 mg
	Dans le sang	Après injection de 20 mg d'ACTH
Sujet normal.	5 à 15 µg/100 ml	45 µg/100 ml
Insuffisance surrénale . . .		Pas de réponse

Les valeurs normales sont les suivantes (Harper).

Enfants.	De la naissance à 3 ans.	0
	De 3 à 8 ans.	0 à 2,5 mg
	De 8 à 12 ans.	1,5 à 5 mg
	De 12 à 16 ans.	4 à 9 mg
Adultes.	Hommes.	10 à 20 mg
	Femmes.	5 à 15 mg

Le rapport entre les fractions α et β est de 9/1.

La comparaison entre l'excrétion de 17-Hydroxycortisostéroïdes et les 17-cétostéroïdes est intéressante dans le diagnostic du syndrome de Cushing. Dans ce dernier cas, les 17-cétostéroïdes sont rarement au-dessus de la normale alors que dans les syndromes adréno-génitaux on peut trouver jusqu'à 30 mg par 24 heures de 17-cétostéroïdes urinaires. Les tumeurs testiculaires (à cellules de Leydig) s'accompagnent aussi d'une hypersécrétion urinaire.

L'administration de cortisone influence peu l'excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes et la diminuerait plutôt par inhibition de la production d'A. C. T. H.

La vieillesse et les affections chroniques en général diminuent également leur excrétion.

Numération des éosinophiles. — L'administration d'A. C. T. H. diminue le nombre des éosinophiles circulants. Quatre heures après l'injection intramusculaire de 25 unités d'A. C. T. H. on doit constater une chute de 50 % des éosinophiles. Sinon on peut penser à une insuffisance corticale. Mais il faut la confirmer par une perfusion de 20 unités d'A. C. T. H. intraveineuse. Huit heures après on doit constater normalement une chute des éosinophiles de 50 %, sinon l'insuffisance surrénale est probable.

Diurèse provoquée. — Les addisoniens ne répondent pas normalement à la diurèse aqueuse provoquée. 1 500 ml d'eau sont ingérés en 15 à 20 minutes et l'urine recueillie pendant cinq heures. Le sujet normal excrète 1 200 à 1 900 ml. Les insuffisants cortico-surrénaux pas plus de 800 ml. Ce test utile n'est pas spécifique. Une diurèse retardée peut survenir dans d'autres affections (Néphrites, cirrhoses, insuffisance cardiaque).

V. — LES HORMONES SEXUELLES

Les testicules et les ovaires, en plus de leur fonction de formation des cellules reproductrices (ovules et spermatozoïdes) sécrètent des hormones qui contrôlent les caractères sexuels secondaires, les phénomènes de reproduction, la croissance et le développement d'organes reproducteurs accessoires, à l'exclusion des ovaires et des testicules eux-mêmes.

A. — LES HORMONES MÂLES

C'est à partir de l'urine des mâles où elle est excrétée, que l'on a identifié et extrait l'hormone testiculaire. Son efficacité biologique se juge sur la crête du chapon, sur les vésicules séminales et la prostate des animaux castrés (Rat).

En 1931, Butenandt isole l'*androstérone* qui n'a pas d'action sur les vésicules séminales des rongeurs.

En 1935, Laqueur prépare un extrait purifié qui a l'activité des extraits totaux. Il l'appelle *testostérone*. C'est un corps voisin de la progestérone avec le même noyau phénantrénique.

L'androstérone n'existe pas dans les testicules, mais elle est excrétée dans l'urine, car c'est le métabolite de la testostérone. Une unité internationale = 1 mg.

La Testostérone. — Synthétisée par les cellules de Leydig du testicule (glande interstitielle) voir (p. 67).

Elle provoque la croissance et le fonctionnement de l'épididyme, des déférents, de la prostate et des vésicules séminales, du pénis. Elle est efficace dans l'eunuchoïdisme. Elle possède un puissant effet protéino-anabolique, ce qui explique sans doute la brusque croissance squelettique et musculaire qui accompagne la puberté.

Cette action anabolique est utilisée en clinique. Mais son action masculinisante est parfois indésirable. Certains stéroïdes de synthèse ont été réalisés, qui conservent l'effet anabolisant mais sont dépourvus d'action masculinisante.

Nous avons vu que l'excrétion des 17 cétostéroïdes urinaires n'est liée que pour un tiers à la fonction testiculaire (voir p. 394).

La castration. — *a*) Avant la puberté, elle provoque l'évolution de l'animal vers le type « neutre » (exagération de la taille, infantilisme génital, absence des caractères sexuels secondaires. Apparition de cellules hypophysaires dites « de castration ». Atténuation du caractère combatif). On obtient le même type chez la femelle impubère castrée.

b) Après la puberté, on assiste à une régression des caractères sexuels secondaires. Régression de la crête chez les gallinacés, disparition du chant, du caractère combatif. La castration de la poule aboutit au même type (les ergots poussent, modification du plumage de la queue).

On pense donc que l'individu castré est un invididu « neutre ». Bien que moins apparents, des faits identiques peuvent être observés chez les batraciens ou les mammifères.

La greffe. — Après castration, le retour aux caractères normaux du mâle s'obtient par greffe testiculaire.

B. — LES HORMONES FEMELLES

Elles sont sécrétées par les ovaires.

Ceux-ci proviennent embryologiquement de l'éminence uro-génitale dont le potentiel évolutif est bisexué. Elle émet des cordons qui, donnant les tubes séminifères du mâle, régressent chez la femelle, alors que chez elle d'autres cordons se développent (cordons de Pfluger) qui renferment les ovogonies et les ovocytes.

Anatomiquement, l'ovaire contient à la naissance un grand nombre d'ovocytes contenus dans des follicules primordiaux (300 000). Sur ce nombre, 2 ou 300 seulement seront utilisés pendant la vie génitale. Les autres involueront.

Ces follicules sont entourés de plusieurs couches de cellules qui constituent la glande thécale qui sécrète la « folliculine ».

La rupture du follicule arrivé à maturité, libérant l'ovule, entraîne la formation du corps jaune dont la portion thécale continue à sécréter la folliculine, alors qu'une autre partie (lutéinique) sécrète la progestérone.

L'innervation sympathique et parasympathique tire son origine de la moelle entre L_1 et L_4 et S_1 et S_2 et parvient à l'ovaire par les plexus solaire et hypogastrique.

a) *La folliculine et les œstrogènes.*

La folliculine n'est pas une substance uniquement sécrétée par l'ovaire puisqu'on en trouve dans le placenta, la cortico-surrénale, le testicule, les tissus en mitoses actives, aussi bien que dans le règne végétal où elle active la croissance. D'autre part, on a extrait de l'ovaire un certain nombre de substances ainsi que de l'urine des femelles gravides. Toutes possèdent le noyau cyclopenténo-phénantrène. Si bien qu'on peut se demander si beaucoup d'entre elles ne sont pas le résultat d'artifices de préparation.

Les principales sont :

— La folliculine ou œstrone.

— La dihydrofolliculine ou œstradiol.

— L'hydrate de folliculine ou œstriol.

La dihydrofolliculine est la plus active. Utilisée en thérapeutique elle est dosée en unités pondérales : 0,1 γ = une unité internationale.

Certains composés synthétiques comme le dioxydiéthylstilbène sont aussi actifs et utilisés en clinique également.

Action physiologique. — Chez les animaux, elle induit l'œstrus, du moins dans ses deux premières phases (pro-œstrus, œstrus) associées à l'ovulation. Des changements apparaissent au niveau de l'appareil génital. Le test d'Allen et Doisy qui permet la mise en évidence de l'activité œstrogénique est basé sur la possibilité, pour le produit étudié, de provoquer l'œstrus chez la femelle adulte, ovariectomisée. Chez la femme, l'hormone folliculaire prépare la muqueuse utérine à l'action secondaire de l'hormone progestative. En effet, le muscle utérin s'hypertrophie, la muqueuse s'hypervascularise et s'épaissit, les glandes prolifèrent. La glande mammaire s'hyperplasie. Les caractères sexuels secondaires se développent. Des transformations apparaissent au niveau de la muqueuse vaginale. Toutes ces transformations commencent immédiatement après l'arrêt du flux menstruel.

Nous verrons bientôt que la folliculine arrête la production par l'hypophyse des gonadostimulines (F. S. H.) qui commandent initialement le développement du follicule de Graaf.

Fonction de coenzyme. — Les hydroxystéroïdes déshydrogénases sont une classe d'enzymes qui catalysent l'interconversion des groupes spécifiques hydroxy et cétone des stéroïdes, en utilisant les nucléotides (D. P. N. et T. P. N.) comme transporteurs d'hydrogène. Ces enzymes fonctionnent comme des transhydrogénases pour accomplir le transfert de l'hydrogène entre les deux pyridine nucléotides. Par exemple :

$$\text{Œstradiol} + \text{DPN.} \rightleftharpoons \text{Œstrone} + \text{DPN.H} + \text{H}^+$$

$$\text{H}^+ + \text{Œstrone} + \text{TPN.H} \rightleftharpoons \text{Œstradiol} + \text{TPN.}$$

Le résultat de cette interconversion de l'œstrone et de l'œstradiol est d'accomplir le transport de l'hydrogène du D. P. N. au T. P. N.

$$\text{TPN.H} + \text{DPN.} \rightleftharpoons \text{TPN.} + \text{DPN.H.}$$

Pour Talalay et Williams-Ashman, le rôle des hormones stéroïdes est de contrôler ce mécanisme essentiel, ce qui permet d'interpréter bon nombre de leurs activités biochimiques.

La progestérone.

Pressentie par Prenant (1858), son action spécifique sur la prolifération de l'endomètre en vue de la nidation de l'œuf a été démontrée par Ancel et Bouin (1908).

C'est l'hormone du corps jaune, structure qui se développe dans l'ovaire à partir du follicule rompu. On en trouve aussi dans le placenta qui en sécrète à la fin de la grossesse, ainsi que dans le cortex surrénal comme précurseur des stéroïdes en C^{19} et C^{12}.

Le prégnandiol est le produit de dégradation principal de la progestérone. On le trouve à la dose de 1 à 10 mg par jour dans la deuxième moitié du cycle menstruel (sous forme de glycuronide). Sa présence dans l'urine indique que l'endomètre est plus progestatif que folliculinique. La seule substance de synthèse est la pregneninolone, aussi active que la progestérone et administrée par voie buccale.

Action physiologique. — Elle apparaît après l'ovulation et provoque un développement brutal de l'endomètre, préparant l'utérus à recevoir l'embryon et à le nourrir. Cette hormone supprime l'œstrus, l'ovulation et la production par l'hypophyse d'hormone lutéotrope (LH ou LTH) qui stimule la formation du corps jaune. Elle stimule aussi les glandes mammaires. Le test de Corner et Hisaw est basé sur l'action sécrétoire spécifique de la progestérone sur l'endomètre. Quand l'ovule est fécondé, le corps jaune se conserve et ovulation et menstruation sont suspendues. La concentration en progestérone diminue à l'approche du terme.

Si la fécondation n'apparaît pas, folliculine et progestérone diminuent brusquement au 28e jour du cycle environ et un nouveau cycle recommence alors avec l'hémorragie cataméniale et la chute de la construction endométriale devenue inutile (*Fig.* 91).

75 % de la progestérone que l'on peut injecter sont transportés à l'intestin par la bile et éliminés par les selles. L'excrétion urinaire ne s'accroît qu'en cas d'obstruction biliaire.

VI. — LA GLANDE PITUITAIRE (L'HYPOPHYSE)

L'hypophyse humaine est une glande jaune brun de 10 mm de diamètre située dans le cerveau juste derrière le chiasma optique, comme une prolifération du plancher du thalamus. Son poids moyen est, chez le mâle, de 0,5 à 0,6 g. Chez la femme, de 0,6 à 0,7 g. Elle est constituée de deux types de tissus d'origine embryologique différente.

La portion nerveuse provient de l'infundibulum qui pousse un prolongement à partir du plancher du thalamus. L'autre portion est d'origine ectodermique et provient d'une invagination de la cavité pharyngée primitive qui se réunit et entoure le prolongement nerveux. On appelle cette partie l'adénohypophyse, la première étant la neurohypophyse.

L'adénohypophyse comprend le lobe antérieur et intermédiaire qui sont de structure glandulaire.

La neurohypophyse comprend le lobe postérieur et la tige nerveuse qui rattache l'hypophyse à la base du cerveau (*Fig.* 90).

L'innervation vient, pour le lobe postérieur, évidemment de l'hypothalamus dont il n'est qu'une expansion.

Le lobe intermédiaire reçoit également des branches du faisceau hypothalamo-hypophysaire (parasympathique) (Roussy et Mosinger), le lobe antérieur, les filets sécrétoires émanant du sympathique (ganglion cervical antérieur). Quelques-unes de ces fibres iraient jusqu'aux lobes intermédiaire et postérieur.

Les sécrétions hypophysaires sont déversées :

a) dans le sang (hémocrinie).

b) dans le L. C. R. (Hydrencéphalocrinie).

c) Dans les vaisseaux hypophyso-portes (hémoneurocrinie). Dans le tissu nerveux voisin par voie directe à travers le lobe postérieur en suivant la tige pituitaire (neurocrinie). Il y aurait, pour Roussy et Mosinger, une analogie entre hypophyse et surrénales puisque ces deux glandes possèdent deux types de tissus différents d'origine et de structure : l'un neuro-ectodermique (lobe postérieur et médullaire), l'autre cœlomique (lobe antérieur et cortical).

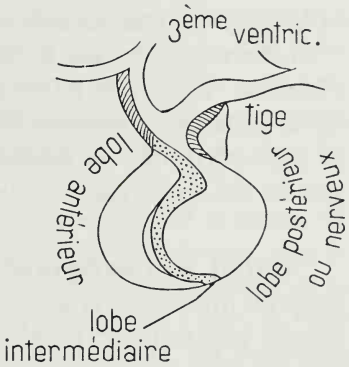


FIG. 90.
Les trois lobes Hypophysaires.

Effet de l'hypophysectomie. — Chez le jeune animal elle arrête la croissance et provoque l'absence de maturation des glandes sexuelles.

Chez l'adulte elle est suivie de l'atrophie des organes et glandes sexuelles, de l'involution de la thyroïde, parathyroïdes, du cortex surrénal et d'une dépression de leurs fonctions. De plus, il y a altération des métabolismes des protéines, des graisses et des hydrates de carbone.

Chez l'homme, un signe caractéristique de l'insuffisance hypophysaire est la sensibilité anormale à l'insuline et une résistance particulière à l'effet glycogénolytique de l'adrénaline. Il s'agit là de la conséquence de l'insuffisance hypophysaire antérieure.

A. — L'HYPOPHYSE ANTÉRIEURE

C'est la partie la plus étendue de la glande : 70 % du poids de la glande.

Histologiquement, le lobe antérieur est constitué de cellules épithéliales glandulaires de tailles variables. Elles sont disposées en colonnes circulaires larges, séparées les unes des autres par des sinusoïdes sanguins. On y distingue trois types de cellules :

1° *Chromophobes* (ou neutrophiles) situées au centre des colonnes épithéliales.

2° *Chromophyles*, qui prennent les colorants et parmi lesquelles on distingue les cellules :

a) Acidophiles.

b) Basophiles, suivant leur coloration par des colorants acides ou basiques. Elles sont situées autour des colonnes épithéliales et cependant à proximité des sinusoïdes sanguins.

Il est difficile de spécifier la fonction de chaque type cellulaire.

Hormone du lobe antérieur.

1° ***L'hormone de croissance. — Chimie biologique*** (voir p. 69). — La somatotrophine hypophysaire ou S. T. H. a été isolée récemment par Li des hypophyses humaines et de singes. Chez elles, le poids moléculaire de l'hormone est de 27 000 alors que chez le bœuf il est de 46 000. De même, la S. T. H. de bœuf est constituée de 400 amino-acides alors que chez l'homme et le singe on n'en trouve que 240.

L'hormone de bœuf stimule la croissance du rat, pas la croissance de l'homme. L'activité hormonale réside vraisemblablement dans un fragment de la molécule puisque celle-ci reste active même après hydrolyse limitée par la chymotypsine. Ce fragment serait identique pour les trois hormones mais seul le rat serait capable de dégrader la molécule entière.

Action physiologique. — La S. T. H. stimule la croissance des os longs au niveau des épiphyses, et celle des tissus mous. On constate une balance azotée, potassique et phosphorée fortement positive. Il semble que la S. T. H. agit en diminuant le catabolisme azoté. Son injection chez le rat hypophysectomisé provoque une augmentation importante des acides gras plasmatiques non estérifiés dérivés du tissu adipeux. Cela porte à croire que ces acides gras sont la source énergétique nécessaire à l'effet protéino-anabolique de l'hormone. Si l'hypophysectomie chez le jeune animal arrête la croissance, par contre l'injection d'extraits à l'animal normal provoque le gigantisme.

L'hormone de croissance possède aussi une action diabétogène qui serait due à la stimulation de la sécrétion du glucagon par les cellules α du pancréas.

Elle augmente le taux des phosphatases alcalines du plasma et du P surrénal. Elle met en charge le K dans la fibre musculaire. Elle possède une action prophlogistique et mobilise l'activité conjonctive.

Appendice. — L'injection de S. T. H. provoquerait la multiplication et la mise en activité sécrétoire de cellules d'un type particulier, les cellules claires de Feyrter, d'après Pages. Or, beaucoup de ces cellules paraissent sécréter de la Sérotonine (voir p. 71). D'autre part, Laborit et coll. ont montré l'augmentation importante de l'excrétion d'acide 5-Hydroxyindolacétique dans les urines du lapin après injection de S. T. H. Enfin, Niaussat, Laborit et coll. ont montré l'action de croissance de la Sérotonine chez les végétaux. Il n'est donc pas impossible que la S. T. H. ne soit qu'une stimuline hypophysaire d'une hormone de croissance dont les éléments sécréteurs à distribution diffuse seraient en relation plus ou moins directe avec les dérivés indoliques (Tryptophane, Sérotonine).

La S. T. H. serait sécrétée par les cellules éosinophiles.

Prolactine.

Une hormone du placenta des mammifères stimule la croissance des glandes mammaires tout en inhibant la production hypophysaire de prolactine. Après l'accouchement, du fait de la disparition du placenta, la prolactine est à nouveau sécrétée et la sécrétion lactée commence.

La prolactine a un poids moléculaire de 25 000. Sa composition en aminoacides a été précisée.

Les stimulines hypophysaires.

La fonction essentielle de l'hypophyse est de sécréter des hormones qui influencent l'activité des autres glandes du système endocrinien. Ces hormones s'appellent des « stimulines ». Elles sont transportées par le sang vers leur organe « cible » et permettent à ces glandes de maintenir leur production hormonale propre. L'hypophysectomie ou l'insuffisance pituitaire ont donc un retentissement sur tout le système hormonal.

D'autre part, le système endocrinien fournit un exemple typique de corrélations cybernétiques fonctionnelles. C'est ainsi que lorsqu'une glande se met en hypofonctionnement il en résulte une activation hypophysaire de la sécrétion de la stimuline correspondante, de façon à stimuler l'organe cible insuffisant. Quand on fournit des œstrogènes en forte quantité, les hormones gonadotropes hypophysaires sont sécrétées moins abondamment.

Les gonadostimulines. — Elles influencent les fonctions endocrines des testicules et des ovaires. Ce sont des hormones protéiques (voir p. 69) qui contiennent également des hydrates de carbone. Elles n'ont pas été aussi bien étudiées et caractérisées que les autres hormones hypophysaires.

— L'hormone stimulante du follicule ovarien (folliculostimuline ou F. S. H.) active la sécrétion des œstrogènes par le follicule de Graaf. Chez l'homme elle provoque la croissance testiculaire et induit la spermatogénèse.

— Une hormone (hormone lutéinisante ou L. H.) provoque l'ovulation et le développement du corps jaune après rupture du follicule. C'est sans doute la même hormone qui active ensuite le fonctionnement du corps jaune et entretient la sécrétion, par ce dernier, de progestérone. On l'appelle alors hormone lutéotrophique ou L. T. H. Elle paraît également identique à la prolactine.

Chez le mâle, L. H. stimule la production de testostérone par la glande diastématique du testicule, qui à son tour maintient la spermatogénèse et assure le développement des organes sexuels (déférents, prostate, vésicules séminales). Cette dernière fonction lui a fait donner le nom de I. C. S. H. (Hormone de stimulation des cellules interstitielles).

— Le placenta sécrète des hormones identiques aux gonadostimulines (gonadotrophine chorionique). Elles ont une action calquée sur celle de l'I. C. S. H.

Thyréostimuline (T. S. H). — Une préparation purifiée n'est pas encore utilisable. Il s'agit vraisemblablement d'une mucoprotéine d'un poids moléculaire de 10 000. Son injection provoque la stimulation de la croissance thyroïdienne et l'activité de la glande avec tous les signes d'hyperthyroïdisme (voir p. 69). Inversement, l'insuffisance hypophysaire provoque

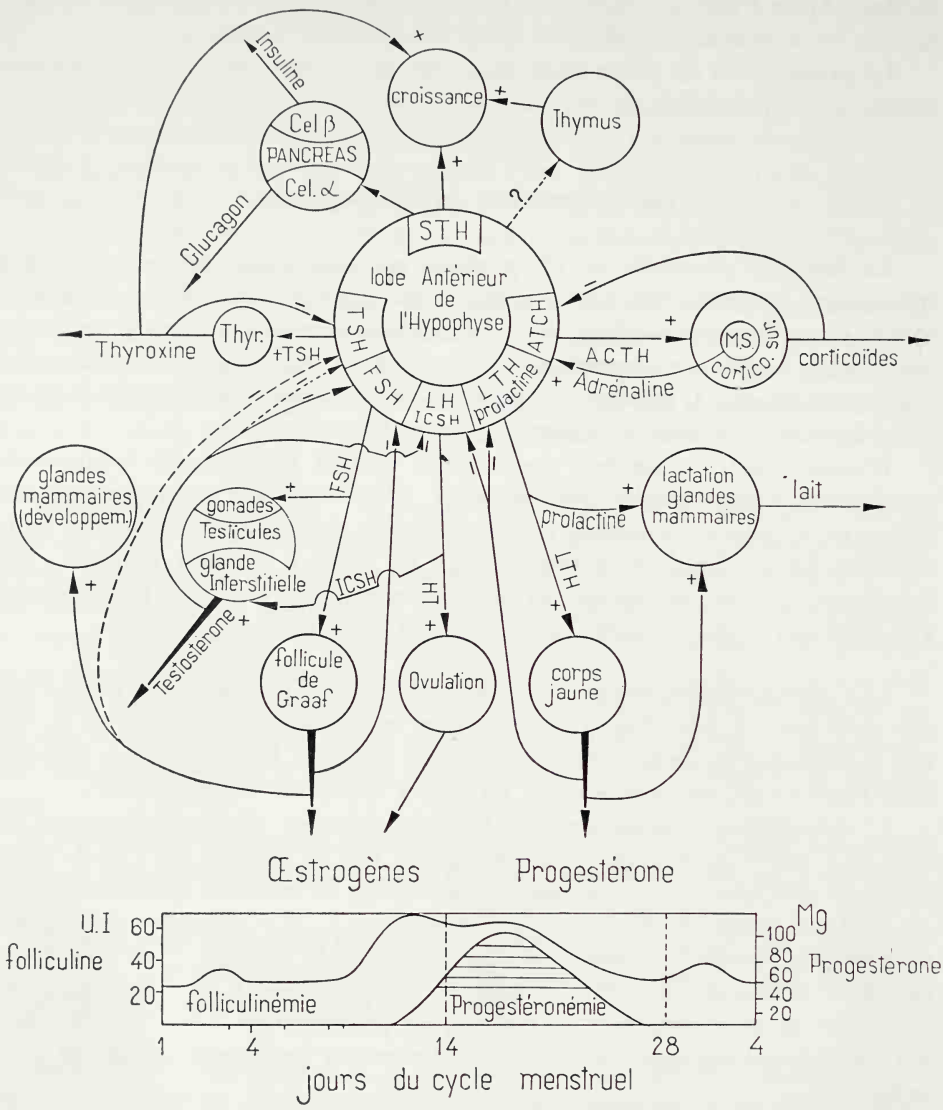


FIG. 91. — *Corrélations Hypophyso-hormonales* (Schématique).

l'atrophie thyroïdienne. Les relations corrélatives entre la glande cible et la thyréostimuline hypophysaire sont démontrées par la diminution de la sécrétion de T. S. H. après administration d'iode ou de thyroxine.

Corticostimuline hypophysaire (A. C. T. H.). — L'hypophysectomie cause l'atrophie cortico-surrénale qui peut être prévenue par l'injection

d'A. C. T. H. L'hyperfonctionnement hypophysaire, comme dans la maladie de Cushing, s'accompagne d'hypertrophie cortico-surrénale.

Chimie biologique (voir p. 69). — C'est une molécule d'un poids moléculaire élevé. La structure de l'un des principaux composants de l'A. C. T. H. appelé le β A. C. T. H. a été précisée. C'est une chaîne unique de polypeptides d'un poids moléculaire de 4 566 et qui contient 39 amino-acides.

Action physiologique. — L'A. C. T. H. augmente la synthèse des corticoïdes surrénaux et stimule aussi leur libération par la glande. Elle active l'incorporation de l'acétate en C^{14} dans les protéines du tissu cortical. Mais elle n'augmente pas la sécrétion d'aldostérone par les surrénales.

Son administration au sujet normal provoque :

— une augmentation de l'excrétion d'azote, de potassium et de phosphore;

— la rétention de Na et de chlore et secondairement une rétention d'eau;

— une augmentation de la glycémie et une diminution de la tolérance au sucre;

— une augmentation de l'acide urique excrété;

— une diminution des éosinophiles circulants et des lymphocytes, une élévation des polynucléaires.

Les corrélations fonctionnelles entre l'A. C. T. H. et la production des corticoïdes sont bien connues et l'administration de cortisone déprime la sécrétion d'A. C. T. H.

Contrôle de la sécrétion d'A. C. T. H. — Ce contrôle est attribué à l'action de médiateurs chimiques qui proviennent de la partie antérieure de l'hypothalamus. Ces substances gagnent l'hypophyse par les vaisseaux sanguins qui traversent la tige pituitaire. Elles excitent, dans le lobe antérieur, les cellules basophiles à sécréter de l'A. C. T. H. Mais les centres hypothalamiques sont eux-mêmes excités par les agressions non spécifiques dont le cortex cérébral est informé, telles que le froid, les traumatismes, ou même les réactions psychiques au milieu.

L'histamine et l'adrénaline peuvent aussi exciter les centres hypothalamiques. Il en résulte une hypersécrétion d'A. C. T. H. d'où hyperactivité cortico-surrénale.

Autres hormones stimulantes. — Il paraît exister une stimuline parathyroïdienne et pancréatique. Cette dernière favorise le développement des cellules insulaires et la production d'insuline. Leur existence est discutée.

Les hormones métaboliques.

Un des effets des hormones hypophysaires est l'action diabétogène, car au contraire de l'insuline elles élèvent la glycémie. L'injection continue d'extraits hypophysaires provoque chez le chien (pas chez le chat) un véritable diabète avec des lésions insulaires évidentes dans le pancréas.

Il est connu que l'ablation du pancréas provoque le diabète. Cependant, l'hypophysectomie permet de l'améliorer (Houssay). En cas d'insuffisance hypophysaire au contraire, existe une grande sensibilité à l'insuline. Ces faits

conduisent à penser qu'il existe un balancement entre l'activité pituitaire et l'activité insulinique. Le diabète peut ainsi dépendre d'un déficit absolu en insuline ou relatif dû à l'hyperfonctionnement hypophysaire.

Rien n'est moins certain qu'il existe une véritable hormone diabétogène hypophysaire. Plus vraisemblablement, l'A. C. T. H., la T. S. H., la S. T. H., qui toutes ont une action diabétogène, concourent à cet effet. Cependant, l'action dans ce sens la plus accusée revient semble-t-il, à la S. T. H.

Anomalies de la fonction hypophysaire antérieure.

Hyperpituitarisme. — 1° Hyperproduction de S. T. H. (*adénome éosinophile*). — *a*) Il en résulte un gigantisme pendant l'enfance et l'adolescence associé à des perturbations métaboliques.

b) Après la croissance, l'hyperfonctionnement provoque de l'acromégalie avec son faciès caractéristique (Hypertrophie et protrusion des maxillaires inférieurs, élargissement du nez), ses mains et pieds énormes, ses distrophies viscérales (mégacôlon) et la minceur des plans cutanés.

2° Hyperproduction d'A. C. T. H. (*adénome basophile*) : produit la maladie de Cushing (voir p. 393).

Hypopituitarisme. — Peut survenir à la suite de certaines tumeurs, des hémorragies (du post-partum surtout), des infarctus de la glande ou d'atrophie.

1° On peut rencontrer un myxœdème d'origine hypophysaire dû à une absence de T. S. H. et qui provoque des symptômes identiques à ceux de l'hypothyroïdisme primitif.

2° Le Panhypopituitarisme touche toutes les fonctions endocriniennes du lobe antérieur. La maladie de Simmonds (cachexie hypophysaire) en est un exemple. Elle survient brutalement à la suite d'infarctus ou d'hémorragies de la glande. Elle peut produire un amaigrissement extrême du fait des perturbations endocriniennes et métaboliques.

Des formes plus légères de panhypopituitarisme peuvent résulter d'une compression tumorale de la glande. Les symptômes, plus légers, sont identiques. On constate aussi une hypoglycémie avec extrême sensibilité à l'insuline. L'excrétion des 17 cétostéroïdes est très abaissée et dépend de la sévérité du syndrome.

Ce dernier ne peut pas encore être convenablement traité par des extraits glandulaires. On est encore obligé de recourir à l'emploi de cocktails d'extraits des glandes cibles, thyroïde, surrénales, gonades, etc....

B. — LE LOBE MOYEN (OU INTERMÉDIAIRE)

Il sécrète une hormone, l'Intermédine, qui fut mise en évidence par son action sur les cellules pigmentaires de la peau des vertébrés inférieurs. Elle augmente les dépôts de Mélanine par les mélanocytes de la peau humaine

également. C'est pourquoi on l'a dénommée : hormone stimulante des mélanophores (M. S. H.). Cortisone et hydrocortisone bloquent sa sécrétion. Adrénaline, et surtout noradrénaline, inhibent son action. C'est pourquoi, dans la maladie d'Addison, quand la sécrétion des corticoïdes est insuffisante la synthèse de la mélanine est accrue et la peau se pigmente, alors que chez les malades atteints de panhypopituitarisme la pigmentation n'apparaît pas. Chez les malades bisurrénalectomisés, 30 à 50 mg par jour de cortisone par la bouche sont nécessaires à empêcher le dépôt exagéré de pigment mélanique dans la peau.

Chimie biologique. — Il existe dans la M. S. H. une série d'aminoacides que l'on retrouve en partie dans la β. A. C. T. H. D'ailleurs, l'A. C. T. H. a une certaine action mélanophorique, alors que la M. S. H. ne possède aucune adrénocorticotrophicité.

C. — LE LOBE POSTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE

Les extraits de ce lobe contiennent deux substances actives : un principe antidiurétique, la vaso pressine, et un principe ocytocique, l'ocytocine. Répétons que des lobes hypophysaires, le postérieur est celui le plus intimement et le plus directement sous la dépendance de l'hypothalamus.

La vasopressine élève la pression artérielle par son action vasoconstrictrice périphérique, ce qui l'a fait utiliser, de façon fort discutable d'ailleurs comme tous les vasopresseurs, dans le choc chirurgical. On l'a également utilisée en obstétrique dans les hémorragies du post-partum et dans l'inertie utérine.

Elle exerce un puissant effet antidiurétique, d'où son nom d'hormone antidiurétique (H. A. D.) (voir p. 311). Cette hormone influence la réabsorption facultative de l'eau. En son absence apparaît le *diabète insipide*. On sait que ce dernier se caractérise par une diurèse profuse atteignant 30 litres d'urine par jour. Il peut être contrôlé par l'injection d'extrait post-hypophysaire ou même par l'instillation nasale de cet extrait. La régulation de la sécrétion d'H. A. D. a été traitée p. 189 et p. 305.

Exploration (*Fig.* 71). — Pour explorer la post-hypophyse on dispose de deux épreuves :

— L'épreuve de surcharge osmotique de Carter-Robbins qui consiste à explorer la diurèse après avoir fait boire au sujet 20 ml d'eau par kilo de poids en une heure. Puis on perfuse une solution I. V. de NaCl hypertonique à 2,5 %. Les sujets normaux répondent par une chute du débit de 73 à 93 % au plus tard 30 mn après l'injection.

— L'épreuve à la nicotine. Cette substance, à la dose de 1 mg de nicotine base par voie I. V., bloque la conduction supra-optico-hypophysaire et interdit la diurèse après épreuve de charge hydrique.

Dans les deux cas, une insuffisance sécrétoire de l'H. A. D. bloque toute réponse aux épreuves précédentes. Le débit urinaire ne subit aucune modification.

L'ocytocine. — Cette hormone fait se contracter l'utérus. Elle est utilisée en obstétrique.

Chimie biologique. — C'est à Vincent du Vigneaud que l'on doit d'avoir précisé la structure et réalisé la synthèse des hormones post-hypophysaires.

La structure de l'Ocytocine est celle d'un polypeptide contenant 8 amino-acides différents. Cinq sont arrangés pour former un cycle disulfide avec la cystéine et trois autres constituent une chaîne latérale au groupe carboxyl de la cystine.

La structure de la vasopressine est analogue, seuls quelques amino-acides diffèrent.

VII. — CORRÉLATIONS HYPOPHYSO-HORMONALES ET NEURO-HORMONALES

On réalise, après ce schéma simplifié des fonctions endocrines, que les corrélations qui réunissent les différentes sécrétions internes sont encore souvent imparfaitement connues. Cependant, ce qu'on en sait permet de constater que très fréquemment elles mettent en jeu une régulation en constance avec rétroaction négative (voir schémas 2 et 91).

Considérons les *hormones génitales*. Les *androgènes* à fortes doses exercent une action freinatrice sur la sécrétion de F. S. H. et de L. H. et même sur la sécrétion de T. S. H.

La *progestérone* est également anti L. H. et anti L. T. H. Sa sécrétion par le corps jaune intervient sur l'hypophyse au cours du cycle menstruel pour interrompre la sécrétion de L. H. à laquelle va succéder la L. T. H. Les œstrogènes et la folliculine sont anti F. S. H. de façon puissante. C'est la folliculine sécrétée par le follicule de Graaf sous l'influence de la L. H. qui, lorsqu'elle atteint un taux suffisant, inhibe la sécrétion de F. S. H. Les œstrogènes sont aussi anti L. T. H. Ils sont anti L. H. à doses élevées. Ils sont enfin anti T. S. H.

Considérons les *hormones hypophysaires*.

La sécrétion de S. T. H. est peu influencée si ce n'est par la cortisone et les œstrogènes, encore que faiblement.

La Thyroxine est anti T. S. H. Elle est sans action sur les gonadostimulines, la S. T. H. Par contre, elle paraît augmenter la sécrétion d'A. C. T. H.

Les *hormones cortico-surrénales*.

Freinent la sécrétion d'A. C. T. H. La cortisone possède aussi une action anti F. S. H. et la production de S. T. H. est diminuée par elle.

Enfin, signalons que les *extraits épiphysaires* paraissent avoir une activité antigonadotropique (Engel).

Cependant, ce qui manque le plus à notre connaissance, ce sont les précisions concernant le mécanisme d'action métabolique de ces différentes hormones. Si ces mécanismes sont entrevus pour certaines d'entre elles (découplement entre oxydation — phosphorylation pour la Thyroxine — action activatrice de l'Hexokinase pour l'insuline — inhibitrice pour les corticoïdes surrénaux), il faut avouer que nous nous limitons généralement à en constater les résultats sur certains équilibres ou constantes physiologiques, sanguines en particulier, et avons souvent tendance à confondre l'effet et la cause. Quelle est la cause de la mise en charge cellulaire (effet) du glucose sous l'action de l'insuline par exemple? Processus membranaire dit-on. Cette affirmation ne nous fait pas beaucoup progresser.

Après avoir insisté fréquemment tout au long de cet ouvrage sur l'intérêt qu'a le physiologiste à construire sa discipline autour du cheminement de la molécule d'hydrogène, après avoir dit que le métabolisme cellulaire aboutissait essentiellement à l'ionisation de cette molécule, après avoir précisé que sur ce fonctionnement métabolique, « de base » pourrait-on dire, les systèmes de corrélation intercellulaires et tout particulièrement l'endocrinien, vont aboutir à une modulation de ces processus métaboliques en vue de « rendre plus efficace l'action », nous devons avouer malheureusement notre ignorance presque totale concernant les mécanismes cellulaires mis en jeu.

Corrélations neuro-hormonales. — Les glandes endocrines sont également sous la dépendance du système nerveux. Celui-ci commande en effet la vaso-motricité de l'organe et d'autre part l'innervation de la glande intervient souvent directement dans la sécrétion endocrine. D'ailleurs, la notion de médiation chimique de l'influx nerveux restreint les distances entre système nerveux et système endocrinien, car les médiateurs chimiques peuvent être considérés comme des hormones.

Les surrénales sont sous le contrôle du système nerveux qui en provoque la sécrétion par voie réflexe. Il en est de même pour l'hypophyse. Chez le lapin, l'accouplement provoque la maturation et la rupture du follicule. L'H. A. D. et l'ocytocine sont libérées dans le sang après excitation du vague. Les îlots de Langerhans peuvent être excités directement par l'hypoglycémie mais le plus souvent, en dehors des cas d'urgence, c'est par voie des vagues que la sécrétion pancréatique est déclenchée.

Bibliographie

Harris R. S. et Thimann K. V. — *Vitamine and hormones*. Académie Press.
Houssay B. A. — 1951. *Physiologie humaine*, Flammarion éd.
Pinens G. — *Recent progress in hormones research*, Académic Press.
Williams R. H. — 1955. *Textbook of endocrinology*, 2e édit., Saunders.

CHAPITRE XI

LE SYSTÈME NERVEUX

Généralités. — Le système nerveux permet à l'individu de répondre de façon coordonnée aux changements qui surviennent dans son environnement et, grâce à son couplage avec le système musculaire, lui permet d'échapper à cet environnement ou de le transformer au mieux de sa survie.

Chez les animaux évolués, la propriété d'excitabilité, propriété générale du protoplasme, s'est développée de façon spécifique dans la cellule nerveuse et les nerfs qui en sont le prolongement permettent une conduction rapide à distance de l'excitation et de la réponse organique coordonnée qu'elle provoque.

Ainsi, le système nerveux possède à la fois un rôle de corrélation intercellulaire et un rôle dans le comportement de l'individu à l'égard du milieu (voir schéma 38). Nous distinguerons, c'est classique, le système nerveux autonome et celui de la vie de relation, l'un assurant la coordination fonctionnelle de nos viscères, l'autre les réponses musculaires à l'environnement. Mais ce n'est là qu'un artifice descriptif car le fonctionnement de ces systèmes est synergique, les réajustements de l'équilibre interne permettant seuls une réponse efficace de l'individu entier aux variations de l'environnement. Cette réponse en effet exige de la part des organes assurant notre autonomie motrice par rapport au milieu un approvisionnement préférentiel en molécules d'H_2 (mobilisation des réserves) et aboutit à une ionisation accélérée de ces molécules. C'est le système autonome qui permettra cet approvisionnement préférentiel, l'excrétion accrue des ions Hydrogène et, en définitive, le retour à l'équilibre homéostasique, en permettant au système neuro-moteur de fuir ou de corriger la variation perturbatrice du milieu environnant l'organisme.

On peut fondamentalement diviser le système nerveux en trois parties : le système afférent, les centres et le système efférent.

Le système afférent est en connection avec les récepteurs sensitifs et conduit les influx d'origine exteroceptive ou interoceptive (viscères et muscles) aux centres nerveux.

Les centres reçoivent ces influx qui, pour certains d'entre eux, entrent dans le champ de conscience. Toute notre connaissance du monde qui nous entoure dépend et se limite à ces influx. Mais de nombreux influx inconscients participent aussi à l'équilibre intérieur aussi bien qu'au comportement.

Le système efférent conduit les influx des centres vers les organes « effecteurs », c'est-à-dire, au sens cybernétique du terme, capables d'action. Ces influx sont donc transformés en action, réponse appropriée à la situation particulière indiquée par le stimulus afférent.

Les organes des sens, excepté le tact étendu à toute la surface corporelle, sont situés dans la tête, près du cerveau. Les stimuli interoceptifs viennent des muscles, tendons, articulations, et fournissent les informations souvent inconscientes concernant la position des membres, leurs mouvements.

Nous avons étudié le neurone au chapitre II. Nous y avons précisé les

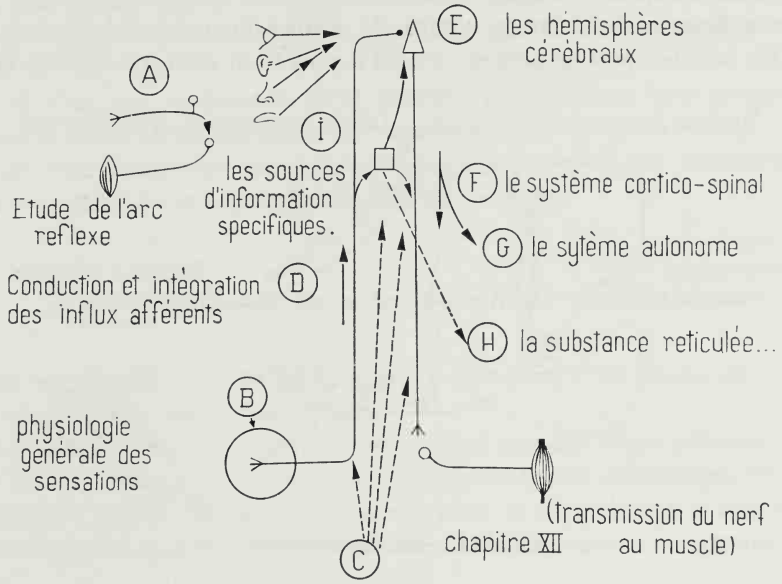


FIG. 92. — *Mise en place anatomique des principales formations du système nerveux central.*

phénomènes d'*excitation* neuronale et de *propagation* de l'influx nerveux le long de l'axone, réservant pour le présent chapitre la *transmission* de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre et du neurone aux organes effecteurs, transmission indispensable à la réalisation d'une action réflexe.

La figure 92 schématise le plan que nous allons suivre pour décrire le système nerveux et en étudier la physiologie.

A. — L'ARC RÉFLEXE

Nous venons de laisser entendre, dans les lignes précédentes, ce qui le constitue; à savoir, une voie afférente partant d'un « récepteur », un centre, une voie efférente aboutissant à un organe effecteur (fig. 93).

Prenons l'exemple d'un réflexe simple, un réflexe rotulien. Dans ce cas :

— Les récepteurs recevant « l'information » siègent dans le tendon et le quadriceps. La

voie afférente conduit l'influx résultant d'un choc rotulien à la moelle dorsale où elle pénètre par la racine postérieure.

— Le centre est le 4e segment lombaire de la moelle. L'influx passe là par un neurone intercellulaire (arc réflexe multineuronal) ou bien la fibre afférente, allant directement de la corne postérieure à la corne antérieure de la moelle, se termine à ce niveau au contact du neurone moteur qu'elle excite (arc réflexe bineuronal).

— La fibre efférente part du neurone moteur et se termine dans l'organe effecteur, en l'occurrence le muscle quadriceps, où l'influx déclenche la contraction.

La jonction entre deux neurones différents, jonction de *contiguïté* et non de *continuité*, s'appelle *synapse*.

L'arc réflexe ainsi décrit est commode, mais ne correspond pas à la stricte réalité. En fait, le neurone afférent s'unit à plus d'un neurone moteur et inter-

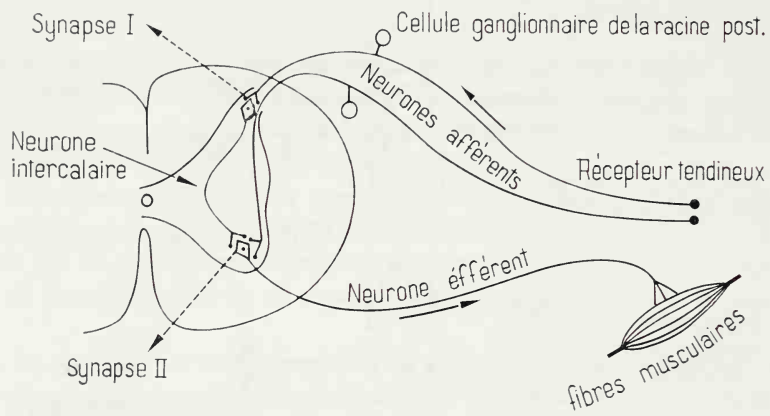


FIG. 93. — *Arc Réflexe rotulien.*

médiaire, qui reçoivent eux-mêmes des incitations de plusieurs neurones. L'excitation d'un récepteur aboutit ainsi non à la contraction d'un muscle déterminé mais d'un groupe de muscles synergiques. « Le réflexe le plus simple pense en mouvements, non en muscles. »

LOI DE LA PROGRESSION ANTÉROGRADE. — La différence essentielle entre la conduction à l'intérieur d'un neurone et la conduction interneuronale, entre la *propagation* de l'influx nerveux et sa *transmission*, est que l'excitation d'une fibre nerveuse se propage dans les deux sens et s'étend à toute la cellule alors que la transmission *synaptique* se fait dans un *seul sens*, des terminaisons axoniques d'un neurone vers les dentrites ou le perikaryone d'un autre neurone, jamais en sens inverse. C'est la loi de progression antérograde (Sherrington).

LOI DE BELL et MAGENDIE. — L'excitation des racines médullaires antérieures produit des contractions musculaires (Bell, 1811).

— La section des racines postérieures supprime la sensibilité (Magendie, 1822).

Les racines dorsales possèdent aussi des fibres centrifuges. Elles représentent une conduction « antidromique » (voir p. 240).

I. — CARACTÈRES DE LA TRANSMISSION NERVEUSE AU NIVEAU DES SYNAPSES

Il est évident que l'influx qui émerge d'une fibre efférente dans un arc réflexe n'est pas le même que celui qui a atteint le neurone moteur par la fibre afférente : il s'agit d'un nouvel influx qui est né dans la cellule dont la fibre efférente constitue l'axone.

— Il s'en suit que le temps qui s'écoule entre l'entrée de l'influx afférent et la sortie de l'influx efférent est plus long que si la transmission avait été directe.

— Il s'en suit également qu'il n'existe pas toujours une proportionnalité stricte entre le nombre des influx afférents et efférents.

C'est Sherrington et son école qui sont à l'origine des concepts actuels sur la transmission synaptique de l'influx nerveux.

a) ***Transmission dans les ganglions sympathiques.***

Elle est réduite ici à sa plus simple expression, c'est pourquoi nous commençons par elle cette description.

Le ganglion cervical supérieur est pénétré par des fibres préganglionnaires qui y font synapse avec des neurones ganglionnaires dont les axones sortent du ganglion (fibres post-ganglionnaires) pour se distribuer à divers effecteurs parmi lesquels se trouvent les muscles lisses de la membrane nictitante (*Fig.* 94).

Quand une volée d'influx parcourt les fibres préganglionnaires (stimulus en A), une volée d'influx émerge des fibres post-ganglionnaires et peut être enregistrée au moyen d'électrodes placées en E ou par la contraction de la membrane nictitante du chat. La conduction à travers la synapse demande trois m/sec. C'est le *délai synaptique*.

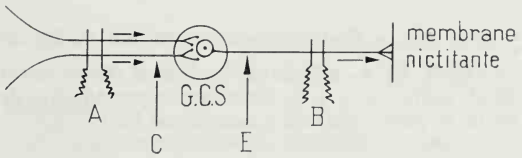


Fig. 94. — *Stimulation de la synapse du ganglion sympathique cervical supérieur* (G. C. S.).

En A, Stimulation préganglionnaire. En B, Stimulation post-ganglionnaire.

Si le nerf post-ganglionnaire est stimulé en B (stimulation antidromique), aucun influx ne peut être détecté en C sur la fibre préganglionnaire. Mais la *conduction* antidromique bien que ne s'accompagnant pas de *transmission* synaptique, ne laisse pas la cellule ganglionnaire indifférente puisqu'il apparaît une période réfractaire à son niveau pendant laquelle une volée d'influx préganglionnaires demeure sans effet.

Si l'on stimule les fibres préganglionnaires on voit apparaître dans la cellule ganglionnaire une onde monophasique (voir p. 133) après un délai synaptique de 3 m/sec. Cette onde monophasique présente un spike, un potentiel tardif négatif (negative after-potential) et un potentiel tardif positif. Pendant le spike (5 m/sec), la cellule ganglionnaire est en état réfractaire absolu, puis relatif. Pendant le potentiel tardif négatif, la cellule est hyperexcitable. Elle répond alors à un second stimulus même plus faible, avec un délai synaptique plus court (Eccles). De faibles quantités d'*adrénaline* peuvent aussi faciliter la réponse.

Pendant le potentiel tardif positif, la cellule ganglionnaire est hypo-excitable. Son seuil d'excitabilité s'élève. En cas d'excitation antidromique le potentiel tardif positif est très prolongé.

On sait que les potentiels tardifs sont en rapport avec des variations de la polarisation membranaire (voir p. 137). L'after-potentiel négatif est inhibé par la nicotine qui supprime l'hyperexcitabilité concommitante.

Nous reviendrons sur ces faits en étudiant la médiation chimique de l'influx nerveux (voir p. 421).

a) *Transmission au niveau des neurones moteurs.*

Les phénomènes sont plus complexes dans le système nerveux central. Des recherches importantes ont été faites par Lorente de No (1935) sur les neurones moteurs du noyau du moteur oculaire commun (fig. 95). Ces

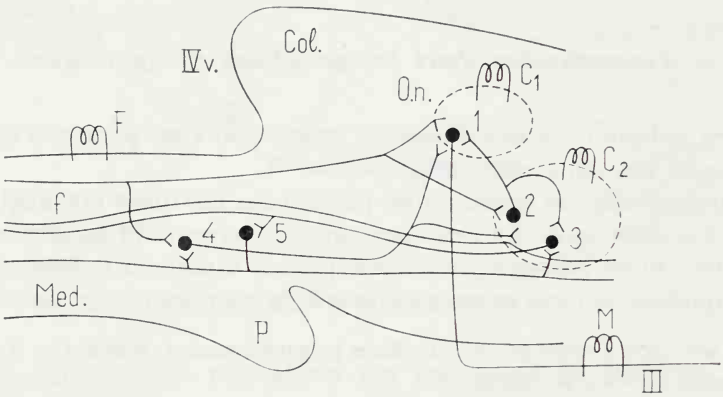


Fig. 95. — *Dispositif expérimental pour étudier la réponse du noyau du moteur oculaire commun.*

(O. n) IV v., 4e centricule; III, 3e paire; Col, tubercules quadrijumeaux; P, protubérance; Med, bulbe; 2. 3. 4. 5, Neurones intermédiaires de la substance réticulaire; 1, neurone moteur de la 3e paire (d'après Lorente de No) (1935).

neurones peuvent être excités soit par voie présynaptique en stimulant les fibres du faisceau longitudinal postérieur (en F), soit directement en C. La stimulation du III en M réalise une excitation antidromique des neurones du noyau.

L'excitation directe du neurone moteur de la troisième paire (en C_1) donne naissance à un influx en M sans latence appréciable. Il s'ensuit une phase réfractaire absolue au niveau du neurone de 0,5 m/sec. identique pour le nerf. Elle est suivie d'une phase réfractaire relative (30 m/sec). *L'existence d'une phase d'hyperexcitabilité est douteuse et en tout cas très faible.*

L'excitation synaptique est obtenue par une stimulation en F. Il apparaît un délai de 0,6 m/sec. nécessité par la transmission synaptique.

L'excitation antidromique (en M) provoque une phase réfractaire neuronale de 30 m/sec. comme après excitation directe. Pendant cette période, une excitation synaptique en F ne produit pas d'effet.

Sommation. — L'excitation d'une voie afférente facilite le passage des influx produits par un second stimulus parvenant au centre par la même voie ou une voie convergente. Deux stimulus d'intensité subliminaire peuvent s'additionner et produire une décharge réflexe. Si le premier stimulus est efficace, l'effet du second est plus intense.

La sommation est dite *temporelle*, quand produite par des stimulations circulant dans la même voie pour atteindre les mêmes neurones, mais dans des *temps successifs*.

Elle est dite *spatiale*, quand produite par des stimuli simultanés ou successifs qui atteignent le même neurone par des *voies différentes*. La sommation spatiale joue un grand rôle dans le fonctionnement central. Les excitations subliminaires de voies afférentes multiples peuvent s'additionner dans certaines zones centrales et donner un effet que l'excitation isolée d'une voie afférente n'eût pas obtenu.

Le noyau moteur oculaire commun permet d'étudier correctement ces phénomènes de sommation. Si l'on envoie deux stimuli simultanés par des voies afférentes distinctes on obtient un effet maximum : sommation spatiale. Si l'intervalle de temps qui sépare deux stimuli dépasse 0,5 m/sec., la sommation est presque nulle car le temps maximum de sommation est égal à la période réfractaire du neurone. La sommation temporelle dans ce cas n'existe pas.

Facilitation. — L'excitation subliminaire (Sherrington) joue un rôle considérable dans la transmission centrale. Elle explique tout le mécanisme de fonctionnement de la formation réticulaire.

Un stimulus isolé du faisceau longitudinal postérieur par exemple n'excite efficacement les neurones de la troisième paire que *si d'autres voies dont l'activité constante maintient ces neurones en état d'activité subliminaire sont intactes.*

Ce sont des neurones intercalaires qui maintiennent cette excitation subliminaire. *Dans cet état, chaque cellule reste prête à fournir un influx à la réception d'un stimulus additionnel de très faible intensité.*

Il est probable (Lorente de No) que les terminaisons axoniques des cellules intercalaires entrant en contact du neurone moteur, ne provoquent qu'une dépolarisation locale limitée de la surface de ce neurone, non suivie de propagation dans la fibre post-synaptique. Il faut la convergence de plusieurs excitations sur le même neurone pour obtenir un influx propagé. Mais cependant, cette dépolarisation localisée entretient dans le neurone un état d'excitation subliminaire.

Deux types de circuits intermédiaires sont rencontrés :

— Dans l'un, la chaîne de neurones intermédiaires est disposée de façon à ce que les stimulations atteignant le centre soient distribuées à celui-ci dans le temps et dans l'espace, car elles parcourent des voies différentes et présentent chacune un nombre de synapses variables (*Fig.* 96 M).

— Dans l'autre, la chaîne présente une *rétroaction positive cybernétique typique*. Le retard synaptique (équivalent de l'hystérésis : voir p. 5) dans le circuit récurrent fait que la période réfractaire est révolue quand l'exci-

tation récurrente subliminaire répercute le neurone moteur (*Fig.* 96, *C*).

Il résulte de tous ces faits, que l'excitation répétée est la règle à l'état physiologique.

« L'excitation d'un *nerf moteur* par un stimulus répété dont le rythme est inférieur à 50 par seconde provoque un tétanos incomplet dont les oscillations ont la fréquence de l'excitation. L'excitation d'un *neurone afférent* avec un stimulus de même rythme produit un tétanos réflexe dont le rythme (enregistré à l'électromyogramme) est plus rapide que celui de l'excitation. Les neurones moteurs présentent plusieurs décharges secondaires pour chaque excitation afférente. Il en résulte une contraction uniforme, à oscillations moins marquées, et pouvant même disparaître du tracé mécanique » (A. B. Houssay).

De même, un stimulus unique sur une racine sensitive produit une variation électrique de une à deux m/sec., alors que la variation électrique de la

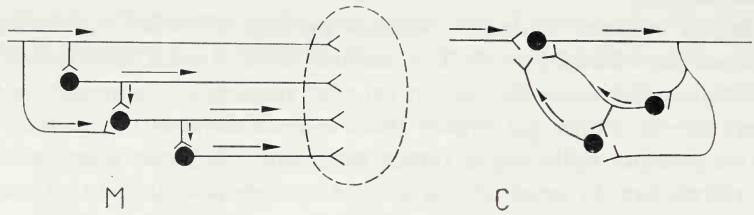


Fig. 96. — *Circuits d'excitation dans les neurones intermédiaires* (d'après Lorente de No.).

voie motrice ainsi excitée par voie réflexe dure 25 m/sec. La prolongation d'activité est due aux neurones intermédiaires. C'est *l'after discharge* des anglo-saxons.

Inhibition. — Parfois, après un violent stimulus appliqué sur les voies afférentes (en F du schéma de Lorente de No) apparaît une courte période de facilitation, suivie d'une longue période au cours de laquelle la réponse à un second stimulus est abolie. L'explication du phénomène doit être trouvée dans l'état réfractaire et d'hypo-excitabilité qui, nous le savons (potentiel tardif positif), atteint le neurone après une excitation. Dans le cas présent, l'excitation des neurones intermédiaires est la cause de la facilitation première. Mais par la suite ces neurones eux-mêmes entrent en période réfractaire et lors du second stimulus il n'y a pas de facilitation. Celui-ci reste donc inefficace. Ce mécanisme caractérise *l'inhibition indirecte.* Cependant, il semble bien exister un mécanisme d'inhibition directe survenant sur des fibres qui n'ont pas subi d'excitation préalable, et l'on admet que certaines fibres ont une action inhibitrice directe sur les neurones moteurs sans que l'on sache exactement par quel mécanisme. On imagine une action *anelectrotonisante* (voir p. 124). Il est peut-être bon de rappeler à ce propos l'action inhibitrice de l'acide gamma amino-butyrique (voir p. 137) sur les neurones centraux. Nous en reparlerons plus loin. De toute façon, il semble bien que l'on puisse affirmer qu'à l'échelon neuronal l'inhibition est une *surpolarisation* (voir p. 125).

L'excitation antidromique inhibe certains neurones moteurs voisins de celui auquel elle parvient.

II. — CARACTÈRES DES ACTIONS RÉFLEXES

Un réflexe isolé est une abstraction, car en réalité l'activité d'un arc réflexe influe sur celle de tous les autres. On s'en rend compte dans l'intoxication strychnique ou tétanique dans lesquelles l'inhibition centrale est supprimée : l'excitation d'un récepteur quelconque provoque alors une contraction réflexe de tous les muscles de l'organisme. Pour faciliter l'analyse physiologique dans la moelle épinière on travaille sur l'animal « spinal », c'est-à-dire décapité par section sous-bulbaire et maintenu en conséquence sous ventilation artificielle.

Localisation. — Tout arc réflexe comporte d'abord un récepteur sensible à un stimulus déterminé (sensibilité spécifique), qui possède des connections avec les centres moteurs.

Le champ réceptif d'un réflexe est constitué par un ensemble de récepteurs, répondant à un même type de stimulus, relié aux centres par des fibres passant par plusieurs racines. Chaque racine contient des fibres de plusieurs champs réceptifs.

Coordination. — Une action réflexe ne réalise pas la contraction d'un muscle particulier, mais assure la réalisation d'un *mouvement.* Si la définition de la cybernétique est, suivant L. Couffignal, « l'art de rendre efficace l'action », le mécanisme réflexe réalise la cybernétique du mouvement physiologique.

L'acte réflexe met en jeu des *groupes musculaires synergiques* par l'activité d'arcs réflexes multineuronaux.

Combinaison des réflexes. Principe de convergence et occlusion. — Un champ réceptif contient de nombreux récepteurs (tactiles, thermiques, douloureux, proprioceptifs). Le stimulus peut exciter un ou plusieurs récepteurs de différents types. Les stimulations afférentes peuvent se renforcer mutuellement et, si elles utilisent une voie efférente commune, leurs effets s'additionnent et sont dits « réflexes combinés ».

Le motoneurone central peut recevoir les excitations de plusieurs voies sensitives tandis qu'il ne possède qu'une voie efférente : l'axone. Il en résulte que l'excitation de plusieurs nerfs sensitifs fournit une contraction réflexe toujours plus faible que l'excitation tétanisante du nerf moteur, car aucune voie afférente ne parvient à exciter la totalité des neurones moteurs d'un muscle. Inversement, la somme calculée des tensions réflexes donne un chiffre très supérieur à la tension maxima mesurée qu'est capable de fournir un muscle : une même unité motrice répond donc à l'excitation de plus d'une voie afférente. C'est le *principe de convergence.*

La conséquence de ce principe est le phénomène d'*occlusion.* L'excitation simultanée de deux nerfs sensitifs concourant au même réflexe provoque une contraction moins intense que la somme des contractions obtenue

par l'excitation isolée d'un seul des deux nerfs sensitifs. En effet, un certain nombre de motoneurones sont impliqués simultanément par l'excitation des deux nerfs sensitifs et ne répondront pas mieux à une excitation afférente efficace qu'à deux.

La figure 97 illustre à la fois le principe de convergence et le phénomène d'occlusion. L'occlusion représente donc la superposition, dans un centre moteur, de deux ou plusieurs voies afférentes.

L'induction spinale immédiate (Sherrington). — La même structuration des voies réflexes combinées peut aboutir à un autre phénomène. L'excitation d'un récepteur donné excite de façon *efficace* certains neurones du centre moteur, et autour de ceux-ci d'autres neurones de façon *subliminaire*. Au niveau de ces derniers, les influx venus d'autres récepteurs auront un

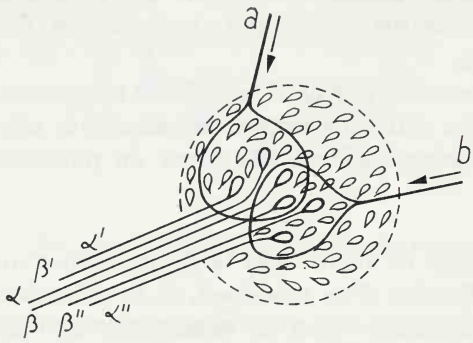


FIG. 97. — *Convergence et occlusion — Les neurones donnant naissance aux axones α et β sont excités à la fois par les fibres a et b* (d'après CREED, DENNY BROWN, ECCLES, LIDELL et SHERRINGTON).

passage facilité et une réponse pourra survenir pour un stimulus qui aurait été isolément inefficace. C'est en fait un mécanisme de *sommation spatiale* qui est en jeu. On observe ainsi un phénomène de *facilitation*.

Inhibition. — C'est un phénomène sur lequel nous reviendrons bientôt plus longuement, et qui freine une action réflexe. Les actions inhibitrices sont nombreuses en physiologie et nous en avons déjà rencontré un certain nombre dans les précédents chapitres : le ralentissement cardiaque dû à l'excitation du X, l'inhibition de la motricité intestinale due à l'excitation du splanchnique.

Dans la vie dite de relation, des phénomènes inhibiteurs s'observent également :

— L'innervation réciproque de Sherrington : tout mouvement articulomoteur met en jeu deux groupes musculaires opposés : les agonistes et les antagonistes. Un mouvement n'est possible que si, simultanément, des influx dynamogéniques atteignent les agonistes, des influx inhibiteurs des muscles antagonistes (fig. 98).

— Les centres nerveux supérieurs exercent une action modératrice sur les centres sous-jacents. Les réflexes médullaires sont exagérés chez l'animal spinal.

— Le réflexe extenseur croisé. Si sur un chat spinal on excite le bout central du nerf fémoral, on provoque une contraction énergique du qua-

driceps du côté opposé. Si au maximum de cette réaction on stimule le bout central du sciatique du membre où le quadriceps se contracte, on provoque le relâchement immédiat du quadriceps. L'inhibition interneuronique centrale semble donc traduire la disparition du contrôle moteur exercé par les neurones sur la musculature.

Le mécanisme de cette inhibition a conduit à de multiples théories explicatives que nous aurons à envisager dans un instant.

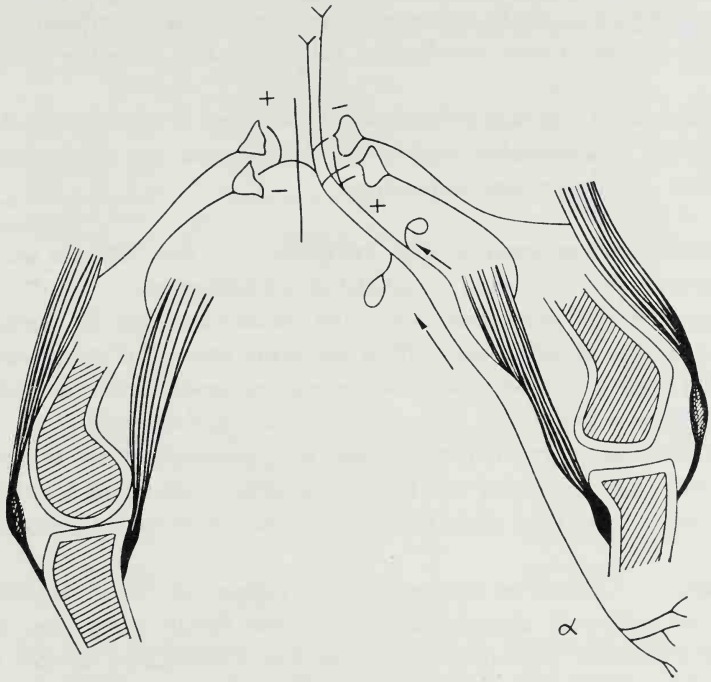


FIG. 98. — *Schéma de l'innervation réciproque.*

Les fibres afférentes de la peau de la jambe (α) et celles des muscles fléchisseurs du genou, se divisent en arrivant à la moelle. Une branche va au motoneurone des muscles extenseurs l'autre au motoneurone des fléchisseurs. Une branche de chaque afférent traverse également la ligne médiane et fait synapse avec les neurones analogues du côté opposé. Les signes + et — indiquent pour chacun d'eux, l'effet excitant ou inhibiteur de l'influx afférent, suivant le caractère de la synapse.

Régulation quantitative de la contraction réflexe ou phénomène de recrutement. — Quand on excite un nerf moteur d'un membre, le mouvement est brusque (réflexe d'emblée). Quand on excite, par contre, un champ réceptif mettant en jeu des arcs réflexes, le mouvement apparaît *graduellement* et disparaît de la même manière. En effet, l'influx nerveux en arrivant au centre excite les neurones les plus proches de façon efficace et maxima, d'où contraction des fibres musculaires que ces neurones commandent. Il excite les neurones médiats de façon efficace mais non maxima et les neurones plus éloignés de façon subliminaire. Ces derniers, quand les excitations afférentes nouvelles du train d'influx les atteignent, passent d'un état d'excitation subliminaire à une excitation efficace. La lenteur de la décontraction s'explique aussi par l'after-discharge, les unités revenant à un

état de repos les unes après les autres. Il est normal aussi que ces faits soient d'autant plus évidents que le nombre des neurones intermédiaires est plus grand. Les phénomènes d'inhibition sont soumis aux mêmes lois de recrutement et de retour progressif à l'état normal que ceux d'excitation.

Irradiation. — Le nombre des muscles synergiques mis en jeu par une action réflexe dépend de l'intensité du stimulus. Au niveau des membres on peut constater, avec un stimulus d'intensité croissante, la flexion du pied, puis de la jambe, puis de la cuisse, et avec une intensité suffisante l'extension du membre opposé. Cette irradiation réflexe se fait toujours dans le même ordre.

La nature de la réponse réflexe dépend du lieu d'application du stimulus et de sa qualité : un stimulus douloureux provoquera une flexion de la jambe, une pression plantaire son extension.

Combinaison successive des réflexes. — Les réflexes se succèdent de façon ordonnée : la flexion se substitue à l'extension.

L'influx afférent produisant un effet déterminé sur le centre moteur, laisse celui-ci plus sensible aux afflux afférents venant d'une autre voie qui produisent l'effet contraire. Cet état de surexcitation centrale a été nommé par Sherrignton « induction spinale successive ou indirecte ».

Ce mécanisme permet d'expliquer le phénomène de rebondissement (« rebound ») caractérisé par une hyperexcitabilité succédant à une inhibition. Il joue un rôle important dans les réflexes alternants et rythmiques.

Fatigue. — Quand on met en jeu un réflexe de façon répétée, surtout par une voie afférente aboutissant à une voie finale commune, la réaction musculaire s'affaiblit puis disparaît alors que l'excitation directe du muscle ou par l'intermédiaire de son nerf moteur, reste encore longtemps possible.

Or, on sait qu'il est impossible pratiquement de fatiguer une fibre nerveuse. Il faut en conclure que la fatigue siège au niveau des synapses. La transmission synaptique de l'influx nerveux réclame une forte dépense d'énergie qui exige un certain temps pour se reconstituer.

Un changement insignifiant du point d'excitation suffit à retrouver une action réflexe normale ou même supérieure du fait du recrutement.

III. — NATURE DE LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE

L'accord est encore loin d'être fait sur la nature intime des phénomènes assurant la transmission synaptique de l'influx nerveux. Les uns, avec Lapicque, estiment que les potentiels synaptiques sont l'équivalent d'un état électronisant, les influx entraînant au niveau de la synapse une dépolarisation analogue à un cathélectrotonus.

En ce qui concerne l'inhibition ce serait, pour Lapicque, une subordination aboutissant à un hétérochronisme; pour Sherrington ce serait un anelectrotonus hyperpolarisant. Pour Graham et Gasser l'excitation devient inhibitrice

quand par suite du retard dû aux neurones intermédiaires les influx atteignent le neurone en phase d'hypoexcitabilité correspondant au post-potentiel positif. Enfin, certains auteurs ont invoqué la libération d'un médiateur chimique qui s'opposerait à la transmission de l'influx nerveux. Les travaux récents concernant le G. A. B. A. paraissent devoir donner une impulsion nouvelle à cette dernière opinion.

De nombreux faits, en tout cas, paraissent montrer que *l'électrogénèse synaptique* n'est pas provoquée par un stimulus électrique. La membrane neuronique au niveau du point où se fait la transmission synaptique n'est pas

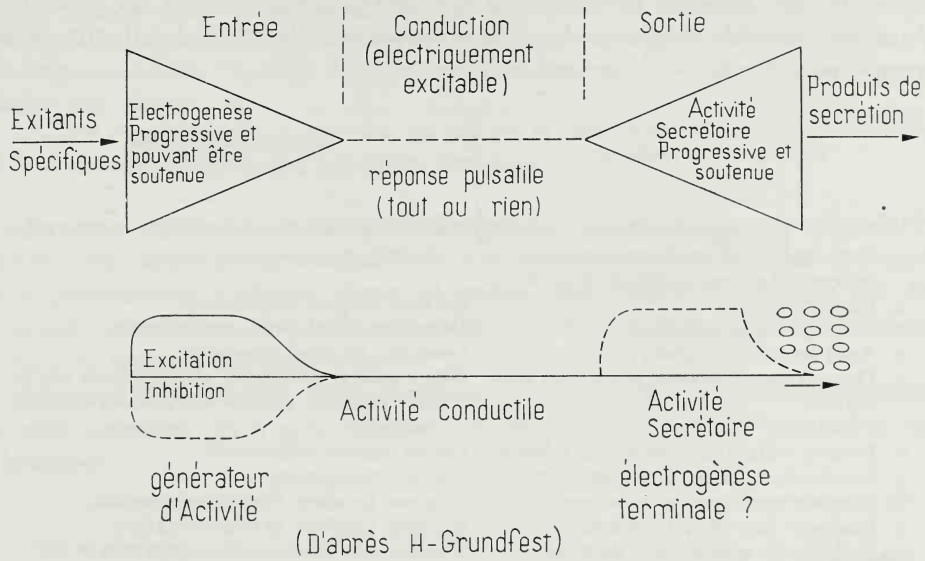


FIG. 99. — *Le diagramme montre les trois structures membranaires différentes.*

La structure d'entrée, n'est pas excitable électriquement, elle répond à des stimuli spécifiques avec une électrogénèse caractéristique de dépolarisation (excitation) ou d'Hyperpolarisation (inhibition). En cas de dépolarisation elle peut initier l'influx dans la portion conductile qui aboutit au spike. Celui-ci aboutit à la portion terminale de la cellule et y provoque l'activité sécrétoire — laquelle peut elle-même exciter la cellule la plus proche.

excitable électriquement. Il existe donc une différence fondamentale entre l'électrogénèse synaptique et générale puisque, dans cette dernière, le spike est provoqué par un courant dépolarisant. Les différences entre ces deux types d'électrogénèse ont été résumées récemment par Grundfest dans le tableau ci-dessus. Nous empruntons également à cet auteur le thème général de la discussion qui suit (fig. 99).

Nature chimique de la transmission synaptique.

Si les potentiels post-synaptiques ne peuvent être électriquement provoqués et si la transmission dépend essentiellement d'eux, il s'ensuit que cette transmission ne peut pas être uniquement un processus électrique. On est rejeté vers une explication chimique de la transmission synaptique et l'on comprend l'importance de ces processus chimiques dans le fonctionnement

cérébral où la transmission l'emporte de beaucoup sur la conduction. Le phénomène électrique synaptique, quand il survient, ne peut être considéré que comme surajouté et d'importance mineure.

Cette hypothèse exige donc que la même cellule puisse posséder trois sortes de membranes, excitables différemment. Ce fait a été vérifié expérimentalement. L'une de ces membranes, le récepteur, doit coopérer avec la partie électriquement excitable et conductile de la même cellule, de façon à influencer cette dernière en l'excitant ou en l'inhibant.

Si une électrogénèse survient à la partie terminale de la cellule, elle est probablement associée avec une activité sécrétoire qui libère un médiateur chimique, capable d'agir sur la surface synaptique de la cellule suivante, post-synaptique.

Electrogénèse de conduction	*Electrogénèse synaptique* (potentiel post-synaptique : p. s. p.)
1. Excité par dépolarisation (stimuli électriques ou augmentation de la concentration extracellulaire en K^+).	Membrane cellulaire insensible aux stimuli électriques.
2. Latence brève.	Latence longue, irréductible.
3. Toujours dépolarisante.	Dépolarisante ou hyperpolarisante.
4. Tout ou rien (en général).	Graduée, de signe réversible.
5. Durée caractéristique, jamais de sommation.	Electrogénèse prolongée, soutenue soit par stimuli nerveux répétés soit par des excitants chimiques.
6. Période réfractaire absolue et relative.	Pas de période réfractaire.
7. Conduction à une vitesse spécifique.	Pas de propagation.
8. Bloquée par hyperpolarisation.	Réponse pendant l'hyperpolarisation.
9. Inactivée par dépolarisation.	Réponse pendant la dépolarisation.
10. Faiblement sensible aux drogues.	Sensible aux drogues dans deux sens : *a*) activation synaptique; *b*) blocage synaptique.

Le classique phénomène d'inhibition de Wedensky peut être expliqué par le blocage, par une dépolarisation stable de la membrane électriquement excitable, dépolarisation produite par une électrogénèse synaptique excitante puissante telle que celle produite par un stimulus électrique ou par l'ion K^+ en excès dans le milieu extracellulaire qui n'affectent pas la membrane synaptique.

L'impossibilité, pour un train d'influx présynaptiques, de provoquer un train analogue d'influx post-synaptiques, dans ce cas, ne siège pas vraisemblablement à la jonction synaptique mais au point où le potentiel post-synaptique agit sur la membrane électriquement excitable. L'incapacité de cette dernière à produire un spike est probablement due à son inactivation par le Na^+.

Rôle des agents pharmacologiques.

On peut décrire deux types d'agents actifs :

Les activateurs synaptiques sont les médiateurs physiologiques ou mimétiques. Ils excitent l'électrogénèse de la membrane synaptique en provoquant des mouvements ioniques spécifiques à travers cette membrane (voir p. 125).

L'effet produit ne dépend pas du médiateur mais du mouvement ionique provoqué. Par exemple, sur des synapses du parasympathique intracardiaque une drogue activatrice (l'acétylcholine) produira une dépolarisation puisque les cellules du ganglion sont excitées, tandis qu'à la jonction neuro-musculaire le même médiateur provoquera une hyperpolarisation, comme le fait l'excitation vagale. Dans les deux cas l'arrêt cardiaque survient, mais par deux mécanismes différents suivant le type de membrane synaptique excitée par la drogue.

Par contre, l'action d'un excès de K^+ dans le milieu extracellulaire peut provoquer un blocage semblable, mais ce sera par le moyen d'une dépolarisation directe de la membrane électriquement excitable.

Les inactivateurs synaptiques, dont le curare est un exemple. Ces substances diminuent ou suppriment l'électrogénèse synaptique provoquée par une volée d'influx ou une drogue activatrice. La cellule demeure cependant directement excitable bien que la transmission soit bloquée.

L'action anesthésique de la procaïne, qui agit sur la membrane électriquement excitable, est beaucoup plus puissante que son action synaptique.

Drogues agissant préférentiellement sur les synapses dépolarisantes ou hyperpolarisantes. — La strychnine inactive les synapses hyperpolarisantes. Celles-ci étant bloquées, leur action inhibitrice sur les synapses excitatrices disparaît et conduit à une hyperactivité généralisée à tout le système nerveux central.

On peut ainsi grouper l'action pharmacologique suivant six variétés, mais on doit constater qu'il n'en résulte que deux types d'effet : excitation ou inhibition.

Type de la drogue à action synaptique	*Type de synapse*		*Type de composé*	*Effet produit*
	Dépolarisant	Hyperpolarisant		
Activateurs	+	+	Acétylcholine	Excitation
non sélectifs	+	+	Noradrénaline	ou Inhibition
Sélectifs *a*)	+	O	Metrazol	Excitation
b)	O	+	Picrotoxine?	Inhibition
Inhibiteurs				
non sélectifs	+	+	D-Tubocurarine	Inhibition
Sélectifs *a*)	+	O	G. A. B. A.	Inhibition
b)	O	+	Strychnine	Excitation

V. — SUBSTANCES BIOLOGIQUES INTERVENANT SUR LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE CENTRALE

L'acétylcholine.

C'est le plus anciennement et le mieux connu des médiateurs chimiques de l'influx nerveux. Il vient de la choline et de l'acide acétique. Cette synthèse exige la présence d'acétyl-coenzyme A. Elle exige aussi une source d'énergie

(A. T. P.). La cholineacétylase active alors l'acétylation de la choline par l'acétyl-coenzyme A.

L'acétylcholinestérase hydrolyse l'acétylcholine en choline et acide acétique. La présence de cet enzyme dans de nombreux tissus, même sans innervation comme le placenta ou les globules rouges, suggère que le rôle de l'acétylcholine déborde largement sa médiation chimique de l'influx nerveux. Suivant Holland et Greig, la formation et la destruction de l'acétylcholine serait liée à la perméabilité membranaire. En son absence, la membrane perdrait sa perméabilité sélective. Certains faits portent à penser que le *diméthylaminoéthanol* serait le précurseur intracellulaire de la choline chez l'homme et qu'il est un précurseur plus efficace de l'acétylcholine que la choline même, car celle-ci passe difficilement la barrière membranaire.

La prostigmine est un alcaloïde inactivateur de la cholinestérase qui prolonge donc l'action de l'acétylcholine et du parasympathique. Le diisopropylfluorophosphate (D. F. P.) fait de même, mais irréversiblement.

Appendice. — ***Relation entre synthèse de l'acétylcholine et fonctionnement cérébral.*** — L'étude de l'action narcotique a permis de préciser certains rapports entre les phénomènes respiratoires neuronaux et l'activité fonctionnelle du cerveau (Quastel et coll.).

Les narcotiques sont des inhibiteurs des phénomènes oxydatifs cérébraux. C'est l'oxydation du glucose, du lactate et du pyruvate qui est la plus fortement inhibée, celle du succinate étant peu affectée. D'autre part, l'augmentation de la concentration en K^+ dans le milieu d'un substrat glucosé augmente l'intensité des processus oxydatifs. Cet accroissement métabolique est diminué ou supprimé par les narcotiques. Or, un nerf au repos fait appel à des processus oxydatifs qui ne sont pas sensibles aux narcotiques et ne sont pas excités par le K^+. Dans un nerf stimulé au contraire, cette phase « kaliosensible » devient prédominante.

La synthèse de l'A. T. P. est nécessaire aux processus oxydatifs et au maintien de l'activité nerveuse. Cet A. T. P., nous venons de le voir, est également indispensable à la synthèse de l'acétylcholine. Les narcotiques inhibent la synthèse de l'acétylcholine, non en diminuant la synthèse de cette substance à partir de l'A. T. P., mais plutôt en interdisant la formation de l'A. T. P. Or, l'A. T. P. résulte de l'énergie respiratoire inhibée par les narcotiques. In vitro, l'addition d'A. T. P. à des coupes de cerveau diminue l'action dépressive respiratoire due aux narcotiques.

L'acétylcholine dans le cerveau se trouve sous forme liée aux protéines, non diffusible. Les narcotiques libèrent l'acétylcholine de ses liaisons. Cette transformation de l'acétylcholine liée en acétylcholine libre peut être un facteur réglant et limitant la vitesse de synthèse de l'acétylcholine (Quastel). La libération d'acétylcholine active d'abord sa synthèse. C'est ce que l'on constate par l'addition de K^+ aux bains contenant des coupes de tissu cortical. L'action des narcotiques empêcherait donc la resynthèse de l'acétylcholine liée, agissant comme réserve utilisable au moment de l'activité fonctionnelle et permettant la *récupération* cellulaire. Ceci explique la phase d'excitation précédant le sommeil narcotique.

Cependant, les quantités d'A. T. P. et d'acétylcholine dans le cerveau de l'animal narcotisé ne sont pas diminuées. Cela provient vraisemblablement du rapport entre la synthèse et l'utilisation de ces substances qui, moins synthétisées, sont également moins utilisées.

Nous retrouvons alors la notion de couplage et de découplage entre phosphorylations et oxydations (voir p. 110). A faible concentration les narcotiques peuvent diminuer le taux des phosphorylations sans influencer celui des oxydations. Il s'agit d'un découplage (Brodie et Bain) qui agit essentiellement sur le taux des phosphorylations. Cependant, les processus oxydatifs excités par le K^+ ou la stimulation électrique sont considérablement diminués, avons-nous dit, par les narcotiques. Ces différents processus paraissent siéger au niveau des mitochondries ou de leurs membranes.

On conçoit enfin, en se rapportant à ce que nous avons dit au chapitre II (p. 127), que ces perturbations métaboliques survenant sous l'action des narcotiques, aussi bien que les variations d'intensité métabolique survenant dans les neurones dans les conditions de fonctionnement physiologique, sont commandées ou sont la conséquence de phénomènes physiques de perméabilité membranaire, d'échanges ioniques et de processus d'électrogénèse au cours desquels l'autorégulation cellulaire est ou n'est pas conservée, tout maintien d'un état stable aboutissant à une inhibition fonctionnelle par dépolarisation ou surpolarisation.

En résumé on constate que, quel que soit l'aspect envisagé, métabolique ou électrogénétique, on aboutit toujours à la distinction entre phénomènes provoqués par la stimulation électrique et le potassium, et phénomènes synaptiques. Nous proposerons donc la synthèse suivante des faits :

— Les phénomènes liés à la stimulation électrique, kalio-sensibles, sont inhibés par les narcotiques directement, les phénomènes synaptiques indirectement.

En effet, le découplage entre phosphorylation et oxydation réalisé par les narcotiques inhibe électivement les premières au point de provoquer une dépolarisation stable de la membrane électriquement excitable et la diminution considérable des processus oxydatifs.

Mais si l'on ajoute au bain du succinate ou de l'A. T. P., les phosphorylations ne sont plus indispensables et l'inhibition narcotique diminue ou disparaît. Les phénomènes oxydatifs persistent. Rappelons aussi que les charges négatives (A. T. P.) intracellulaires ont sans doute un rôle prépondérant dans le maintien des charges positives (K^+) dans la cellule.

D'autre part, l'excitation synaptique due à l'acétylcholine libre excite la synthèse de l'acétylcholine en faisant alors appel au couplage phosphorylation-oxydation, couplage lié lui-même au fonctionnement de la membrane électriquement excitable. Si le couplage est normal, cette synthèse est correctement assurée. Sinon, les processus oxydatifs dans un milieu glucosé exigeant l'existence des phosphorylations, la synthèse de l'acétylcholine s'arrêtera et l'activité de conduction du neurone récepteur également par ce mécanisme indirect.

Il n'est pas interdit de voir, dans la liaison étroite entre ces deux types d'activité cellulaire, le facteur essentiel des corrélations depuis longtemps mises en évidence entre K et acétylcholine.

On conçoit également que cette synthèse peut fournir des arguments en faveur d'une distinction et d'une synergie entre théorie « électrique » et théorie « chimique » de la transmission synaptique de l'influx nerveux. Enfin, on peut se demander si en parlant de médiateurs chimiques de l'influx nerveux, on ne prend pas trop exclusivement l'effet pour la cause, qui en définitive est toujours une variation de l'activité métabolique, donc fonctionnelle, cellulaire. La synthèse des médiateurs (de plus en plus nombreux) n'est que la conséquence de celle-ci.

L'adrénaline et la noradrénaline.

Nous avons déjà étudié ces substances (voir p. 71). Nous avons dit également le rôle important qu'elles jouent au niveau des cellules de la formation réticulaire qu'elles excitent (p. 385).

La Sérotonine.

Ersparmer isola en 1940 une substance qu'il nomma « Entéramine » de la muqueuse intestinale. En 1947, Rapport, Green, et Page la trouvent dans le sérum sanguin et constatent ses propriétés vaso-constrictrices. Ils la nomment « Sérotonine ». On la trouve aussi dans les carcinoïdes intestinaux puis dans de multiples tissus animaux et végétaux. Son rôle dans le fonctionnement nerveux central est connu depuis peu et certains sont tentés

de voir en elle une substance phylogénétiquement très ancienne ayant surtout un rôle de croissance, lié de façon encore plus ou moins obscure à la S. T. H. (Laborit et coll.). Son activité pharmacologique serait en rapport, pour ces derniers auteurs, avec ses propriétés antioxydantes (protection contre les convulsions dues à l'O_2 en pression et les lésions dues aux radiations ionisantes).

Sa répartition intracérébrale est parallèle à celle de la noradrénaline et prédomine dans l'hypothalamus. Il est possible qu'elle joue un rôle dans la régulation du tonus cérébral sans qu'on puisse dire si c'est en le modérant ou en l'excitant.

La Réserpine libérerait la Sérotonine de ses liaisons intracellulaires et en favoriserait la mobilisation et l'excrétion. L'action d'abord excitante puis secondairement déprimante de la Réserpine a poussé certains auteurs (Laborit et coll.) à considérer que le rapport élevé entre $\frac{\text{Sérotonine intracellulaire}}{\text{Sérotonine extracellulaire}}$ favoriserait les phénomènes d'inhibition synaptique par surpolarisation, la diminution du rapport, l'activation synaptique par dépolarisation pouvant conduire jusqu'à l'inhibition par dépolarisation stable.

A côté de la Réserpine, l'Iproniazide agit partiellement par l'inhibition des aminoxydases détruisant la Sérotonine. Elle augmente la Sérotonine intracérébrale. Mais d'autre part elle inhibe les décarboxylases qui assurent la transformation de l'acide glutamique en G. A. B. A. et provoque en conséquence des effets centraux excitants.

L'acide gamma-amino-butyrique.

Nous avons décrit (voir p. 137) son intervention dans le court-circuit qu'il opère de la réaction limitante du cycle de Krebs entre acide α cétoglutarique et acide succinique. Or, le G. A. B. A. apparaît au cours du fonctionnement normal du cerveau. Appliqué sur le cortex cérébral, il inverse de façon d'ailleurs réversible la réponse des synapses dendritiques corticales à un stimulus électrique fourni à distance. Il réalise un *blocage sélectif des synapses dépolarisantes* et laisse subsister l'activité hyperpolarisante, essentiellement rencontrée au niveau du cortex et pas dans le cervelet. Cet effet ne peut être obtenu par son injection par voie générale car il ne semble pas capable de passer la barrière hémato-méningée.

Le G. A. B. A. paraît donc être un *médiateur chimique de l'inhibition.*

Appendice. — Constatons qu'étant donnée la situation du G. A. B. A. en dérivation sur le cycle oxydatif, du fait que la réaction entre acide α cétoglutarique et succinique est une réaction dont la vitesse est limitante de celle du cycle entier, l'accroissement de la synthèse du G. A. B. A. doit résulter d'une accélération métabolique portant sur les premières réactions du cycle tricarboxylique. On peut ainsi se demander si l'inhibition qui résulte de sa synthèse n'est pas la conséquence d'une excitation neuronique ayant abouti à une accélération métabolique oxydative, limitée par la vitesse réduite de la réaction acide α cétoglutarique $\rightleftarrows$ acide succinique et empruntant alors la voie de shunt où se trouve le G. A. B. A. Cette hypothèse que nous proposons est tentante, car elle met en évidence une régulation cybernétique par rétroaction négative de phénomènes métaboliques.

B. — PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE DES SENSATIONS

I. — MÉCANISME

« *L'organisme est en rapport avec le milieu extérieur par l'intermédiaire des récepteurs répartis à sa surface. L'excitation des récepteurs provoque des réactions d'adaptation au milieu. Les organismes complexes contiennent en outre, dans la profondeur des tissus, un grand nombre de récepteurs qui sont excités par les variations du milieu intérieur. L'excitation des récepteurs profonds déclenchent des réactions qui intègrent l'organisme et en font une entité fonctionnelle. L'excitation des récepteurs est le fait initial à partir duquel s'élaborent les sensations. Puis, grâce à l'activité du cerveau, on prend conscience du monde extérieur et du monde intérieur qui constituent l'être vivant.* » (A. B. Houssay).

Nous diviserons les organes récepteurs en deux grands groupes :

— ceux qui assurent la sensibilité générale du corps.

— ceux qui assurent une sensibilité spéciale.

Les premiers donnent naissance à des influx rarement conscients. Quand leurs influx deviennent conscients, ils sont mal définis. Ils jouent un rôle important dans les actions.

Les seconds donnent naissance à des influx généralement conscients, la réponse motrice n'est généralement pas un simple réflexe. L'information qu'ils fournissent à la conscience est généralement précise en intensité et qualité. Nous en ferons une étude spéciale et séparée.

Deux méthodes d'exploration ont été surtout utilisées dans l'étude des sensations : celle des valeurs seuil, et celle des comparaisons.

Classification des récepteurs.

— Sherrington a différencié :

— les *exterocepteurs*, répartis sur la surface extérieure du corps en contact avec le milieu ambiant.

— les *interocepteurs*, situés sur la surface intérieure digestive et respiratoire.

— les *propriocepteurs*, situés dans l'intimité des tissus. On peut plus généralement distinguer :

— des *récepteurs somatiques* : { Exterocepteurs / Propriocepteurs / Viscerocepteurs } Interocepteurs.

Le champ exteroceptif possède des :

— télérécepteurs : produisent des sensations qui se localisent en dehors de l'organisme, à l'origine du stimulus. L'ouïe et la vue en sont des exemples.

— les récepteurs de contact (tactiles, thermiques, de la douleur).

Loi de l'irritabilité spécifique.

Un même stimulus appliqué à des récepteurs différents provoque des sensations différentes (la vibration d'un diapason appliqué sur la peau ou devant l'oreille). Par contre, des stimuli de nature différente produisent la même sensation sur le même récepteur (une sensation lumineuse peut être provoquée par une énergie lumineuse, électrique ou mécanique).

La loi de Müller résume ces faits en disant que chaque nerf sensible réagit à un stimulus de nature déterminée, pour donner un type précis de sensation. Si, anormalement, il est excité par un stimulus d'autre nature, la sensation demeure du même type.

Relation entre le stimulus et la sensation.

La sensation est le symbole du stimulus et peut être utilisée pour prendre connaissance des événements survenant dans le monde extérieur. Il est donc important de connaître les rapports *quantitatifs* entre le stimulus et la sensation.

Seuil d'intensité. — Un minimum d'intensité du stimulus est toujours nécessaire pour qu'il soit efficace et fournisse une sensation minima. C'est l'intensité liminaire ou valeur du seuil. Pour chaque organe sensoriel nous pouvons évaluer la quantité d'énergie nécessaire à provoquer une sensation minima. Ce seuil varie avec l'état physiologique du sujet.

Loi de Weber et seuils différentiels. — Les appareils sensoriels peuvent reconnaître l'*intensité* d'un stimulus. Weber a montré que pour un récepteur tactile il fallait augmenter l'intensité de l'excitation d'une proportion constante : 1/10 à 1/40 suivant la région.

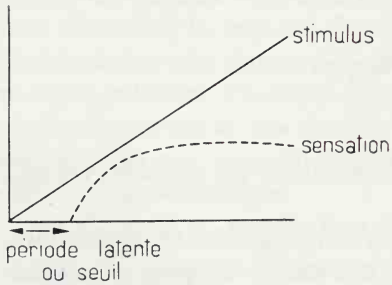


FIG. 100. — *Loi de Fechner.*

L'œil distingue une différence d'intensité de 1/167.

L'oreille de 1/9 à 1/20.

Fechner a montré qu'au-dessus du seuil, la sensation augmente comme le logarithme de l'excitation (*Fig.* 100).

Le *facteur temps* a aussi, comme pour *tout tissu excitable*, une double importance : celle du temps pendant lequel se produit la variation d'énergie excitante, celle de la durée de la phase constante d'excitation. Si la variation est très lente, le récepteur *s'adapte*.

Un *seuil de surface* existe aussi. La relation est inverse entre la surface excitée et l'intensité de l'excitation. Pour la peau comme pour la rétine par exemple, un excitant de moindre intensité peut fournir une sensation identique à un excitant donné s'il agit sur une plus grande surface réceptrice.

II. — LES SENSATIONS CUTANÉES

(Tact, sens thermique, douleur.)

La peau représente l'organe par lequel l'organisme entre en contact direct avec l'environnement. On distingue plusieurs types de sensations cutanées qui ont conduit à leur rechercher une base anatomique différente. L'excitation d'une petite portion de peau n'excite pas toutes les sensations à la fois, mais seulement tact, douleur ou température. Il est donc juste de les étudier séparément.

Le tact. — Le stimulus spécifique est la déformation mécanique de la peau. Un doigt plongé dans le mercure et ainsi soumis à une pression uniforme, n'est sensible qu'à la limite de la surface mercurielle où la peau est déformée (Meissner).

Les récepteurs : il en existe trois types : les disques de Merkel, les corpuscules de Meissner et les paniers nerveux qui entourent la racine des poils. La densité de ces récepteurs varie avec le territoire cutané considéré et ceci permet de comprendre les variations de la sensibilité tactile suivant les régions. Leur nombre varie de 5 à 200 par cm^2. Le seuil différentiel de surface se mesure avec un compas et en mesurant la distance minima qui sépare les deux pointes quand on produit deux sensations distinctes.

Suivant la loi de Weber, l'increment ou le décrement de l'intensité du stimulus déterminant une différence de sensation, varie suivant les régions.

Il faut une fréquence de 500 excitations par seconde pour obtenir la fusion des sensations.

L'adaptation est très rapide, en une fraction de seconde.

La sensibilité thermique. — *Les récepteurs* sont de deux sortes :

— Les corpuscules de Krause apprécient le froid.

— Les corpuscules du chaud sont discutés.

La sensibilité thermique est très variable suivant les régions de la peau. Elle est modifiée par les variations de la circulation cutanée. Refroidissement et réchauffement au-delà de certaines limites provoquent des sensations douloureuses.

L'augmentation de la sensation de chaleur par rapport à l'excitation suit la loi de Fechner.

Le seuil différentiel d'intensité est faible, entre 27 et 32°.

Le seuil différentiel de surface est 3 cm^3 pour la peau du front.

L'adaptation pour des températures moyennes est très rapide.

La douleur. — C'est un état de conscience s'accompagnant de réactions qui tendent à chasser ou à fuir les causes qui la provoquent.

La sensibilité douloureuse est très développée dans la peau mais existe

aussi dans d'autres tissus. La douleur paraît être une sensibilité spécifique. On admet classiquement que l'excitation très intense d'un récepteur différencié provoque la douleur s'il altère la structure de l'organe et excite ainsi les fibres nerveuses spécifiques de la douleur. Les organes dépourvus de ces dernières sont indolores, tels les organes digestifs. Cependant, la distension ou la contracture du tube digestif peuvent être très douloureuses.

On peut mesurer le seuil douloureux en exprimant l'énergie de l'excitation employée pour l'atteindre. Il est en général constant pour un même sujet. Il n'est pas en rapport avec la surface excitée. Il faut environ le double de l'énergie seuil pour provoquer une lésion cellulaire.

Les phénomènes vaso-moteurs locaux qui surviennent à la suite de l'application d'un agent excitant d'intensité et de durée extraphysiologique interviennent aussi pour changer le seuil douloureux.

Le phénomène d'adaptation est moins marqué que pour le tact. L'intensité subjective varie beaucoup avec les sujets.

On peut distinguer des douleurs superficielles et profondes. La douleur superficielle se localise bien. Les douleurs profondes présentent le phénomène de la douleur rapportée, c'est-à-dire localisée à distance de l'endroit où agit sa cause, par irradiation dans les territoires du segment radiculaire correspondant au lieu d'origine.

On a invoqué, à l'origine du phénomène douloureux, la libération par les tissus traumatisés ou ischémiés d'une substance « algogène ».

III. — SENSIBILITÉ PROFONDE, VISCÉRALE ET PROPRIOCEPTIVE

Sensibilité viscérale. — Elle est moins développée que celle du champ exteroceptif. Ses influx n'atteignent que rarement la conscience et, lorsqu'ils y parviennent, c'est sans localisation précise.

Sensibilité cardio-vasculaire. — Cœur et gros vaisseaux reçoivent des fibres sensitives des nerfs de Cyon et de Hering, du pneumogastrique, des nerfs cardiaques moyens et inférieurs, à travers les ganglions cervicaux moyens, étoilés et les premiers thoraciques. Ces nerfs se terminent entre les fibres conjonctives, musculaires et l'adventice de la paroi des vaisseaux par des ramifications libres ou des corpuscules sensibles à la distension et à la composition chimique du sang, comme nous l'avons vu. Cette activité est normalement inconsciente.

Mais en cas d'ischémie cardiaque une douleur intense survient, localisée à la région rétrosternale irradiant le long du bord interne du bras gauche, accompagnée de nombreux symptômes concomitants. Cette douleur peut être supprimée par l'infiltration du ganglion stellaire et de la partie supérieure de la chaîne sympathique thoracique.

Sensibilité pulmonaire et pleurale. — Innervation : pneumogastrique excité par la distension pulmonaire (voir régulation de la ventilation).

Seules la plèvre pariétale et la plèvre diaphragmatique possèdent une sensibilité douloureuse. Par contre, les muqueuses des voies respiratoires innervées aussi par le X possèdent une sensibilité douloureuse.

Sensibilité abdominale. — Même sensibilité du péritoine diaphragmatique que de la plèvre homologue. Péritoine pariétal et tissu sous-péritonéal sont très douloureux à la traction et à la pression, de même que le mésentère. En dehors de la congestion hépatique, les viscères abdominaux sont insensibles à la section et cautérisation. Cependant, bassinet et uretères possèdent une sensibilité douloureuse.

Douleur projetée. — C'est la localisation à distance de son point d'origine d'une douleur viscérale. Cette dernière peut être reproduite avec exactitude par l'excitation de structures somatiques. Par exemple, l'injection de ClNa hypertonique dans le premier ligament intervertébral lombaire reproduit la douleur de la colique néphrétique.

La douleur s'accompagne de réactions motrices et sensitives (Hyperalgésie) caractéristiques. Deux facteurs interviennent dans la localisation : la représentation corticale et l'expérience.

Sensibilité proprioceptive. — Les propriocepteurs sont : les *récepteurs musculaires*, les *récepteurs tendineux de Golgi*, les *corpuscules de Pacini*, le *labyrinthe*.

Les fuseaux musculaires (Kuhne). — Ce sont de fines fibres musculaires entourées d'une capsule conjonctive qui reçoivent des fibres efférentes fines terminées en plaques motrices et qui dégénèrent après section de la racine antérieure, des fibres afférentes qui dégénèrent après section des racines postérieures, dont les unes, grosses du type α, se terminent en spirale au centre du fuseau, les autres, du type moyen, se terminent à l'extrémité du fuseau. Ces dernières conduisent des décharges d'influx d'une fréquence de 5 à 15 par seconde, qui peut aller jusqu'à 500 par seconde si on étire le muscle.

Les récepteurs tendineux de Golgi sont aussi excités par l'étirement actif (pendant la contraction musculaire) et passif.

Les corpuscules de Pacini sont situés dans le tissu cellulaire sous-cutané surtout aux paumes des mains et plantes des pieds, dans le périoste, les surfaces articulaires et le tissu cellulaire sous-péritonéal, mésentérique et sous-pleural. Ce sont des récepteurs de pression permettant la « stéréognosie » ou reconnaissance des objets.

Le labyrinthe. — Nous l'étudierons avec les réactions d'équilibre et de posture (voir p. 479).

Ces différents récepteurs permettent l'appréciation de la posture des différentes parties du corps, des mouvements passifs et actifs, des pressions extérieures.

C. — MISE EN PLACE ANATOMIQUE DES PRINCIPALES FORMATIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Les centres nerveux présentent grossièrement trois types de structures distinctes :

— *Des groupes de neurones.* Les uns sont corticaux, les autres échelonnés de la moelle au cortex servent de relais sur les voies sensitives qui de la périphérie remontent vers le cortex et sur les voies motrices, qui du cortex retournent à la périphérie. C'est particulièrement dans la région encéphalique au niveau de ces « centres neuroniques » que se fait l'intégration des informations provenant, soit du monde extérieur, soit de l'intimité organique. Ces centres contractent entre eux des relations innombrables grâce en particulier à des :

— *neurones intermédiaires*, associatifs, dont certains se groupent en formations plus ou moins distinctes telles que la formation réticulée ou le système thalamique diffus de Jasper. Le rôle de ces neurones associatifs est essentiel car ils ne font pas que réunir, mais transforment, la physiologie réflexe.

— *des axones*, soit centripètes, soit centrifuges, réunis parfois en grandes voies corticospinales ou spinocorticales, ou en faisceaux plus courts réunissant entre eux les différents « centres neuroniques » précédents. Nous nous limiterons à rappeler schématiquement la localisation des principales de ces formations avant de décrire le rôle et la signification physiologique particulière à chacune d'elles, au cours d'une exposition physiologique d'ensemble du système nerveux, toute description fragmentaire risquant de cacher la dynamique globale, la seule qui doit retenir notre attention.

La moelle. — Nous ne nous attarderons pas à la description de sa substance grise centrale qui contient dans son H les centres neuroniques. La substance périphérique est blanche du fait du revêtement de myéline qui recouvre les fibres qui la constituent.

Chaque branche antéro-postérieure de l'H gris localise à sa partie antérieure (corne antérieure) les neurones moteurs, origine des fibres des racines antérieures et, à sa partie postérieure, les neurones avec lesquels les fibres sensitives des racines postérieures viennent faire synapse (deuxième neurone sensitif) suivant l'organisation de la figure 93.

La substance grise contient aussi de nombreux neurones d'associations unissant soit des neurones médullaires situés au même niveau, soit d'autres situés à des niveaux différents.

Les fibres de la substance blanche s'organisent en faisceaux bien individualisés.

Bulbe et protubérance. — Sont à la fois une voie de passage pour les grandes voies sensitives et motrices et le siège de centres sensitifs et sensoriels des nerfs crâniens.

De bas en haut nous rencontrons :

— DES CENTRES SENSITIFS. — Ce sont les noyaux du pneumogastrique, du glossopharyngien, du facial, du nerf acoustique, du trijumeau.

Aux noyaux aboutissent des fibres sensitives venant de la périphérie et on peut les considérer comme les homologues des formations grises de la moelle épinière auxquelles aboutissent les racines postérieures.

— DES CENTRES MOTEURS. — Ce sont les homologues des centres moteurs des cornes antérieures de la moelle. On distingue :

Le noyau du grand hypoglosse, du spinal, du pneumogastrique du glossopharyngien, du facial, du moteur oculaire externe, du trijumeau, du pathétique et du moteur oculaire commun.

Parmi ces noyaux, aussi bien sensitifs que moteurs, les uns ont une fonction somatique, les autres végétative.

AUTRES CENTRES SOMATIQUES :

— Olive bulbaire.

— Noyau vestibulaire moteur.

— Noyaux du pont.

AUTRES CENTRES VÉGÉTATIFS :

Ce sont les centres respiratoire, cardiaque, vaso-moteur, adrénalino-sécréteur, de la déglutition, du vomissement, de la régulation thermique, et glyco-sécréteur.

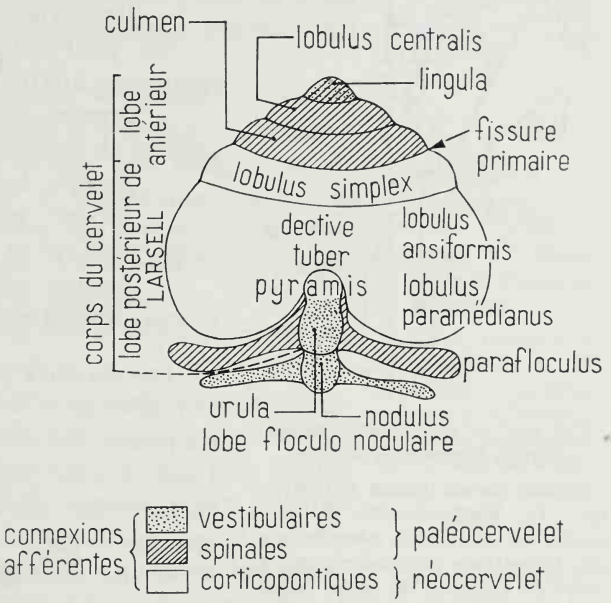


FIG. 101. — *Schéma du cortex cérébelleux du Macaque* (d'après LARSELL).

Cervelet. — On en décrivait autrefois le vermis et les hémisphères, mais en étudiant le développement embryologique et son évolution phylogénique, on lui distingue maintenant deux parties (*Fig.* 101) :

— le **paléocervelet** phylogénétiquement le plus ancien, le seul existant chez les animaux inférieurs et directement en rapport avec la moelle. Il réunit :

— le lobe floculo-nodulaire.

— et le lobe antérieur.

— le **néocervelet** phylogénétiquement récent, en connexion avec les centres supérieurs (cortex) et constitué par le lobe postérieur.

On peut donc très grossièrement dire que :

— le vermis correspond au paléocervelet.

— les hémisphères correspondent au néocervelet.

HISTOLOGIQUEMENT il comprend :

— une *écorce* riche en cellules disposées en trois couches différenicées, avec des arborisations multiples et de nombreux neurones associatifs.

— la substance *blanche* constituée par des faisceaux cérébellifuges et cérébellipètes.

— les *noyaux centraux*, symétriques par rapport à l'axe, appartenant soit au néo, soit au paléocervelet. Ce sont :

— les noyaux du toit (paléo).

— le noyau dentelé ou olive cérébelleuse avec ses formations accessoires (néo).

Les centres hypothalamiques. — L'Hypothalamus, mal limité, centre végétatif avant tout, situé sur le plancher du troisième ventricule, comprend :

— les territoires infundibulo-tubériens,

— le lobe postérieur de l'hypophyse,

— les corps mammillaires.

On peut réunir les noyaux hypothalamiques en quatre groupes :

— groupe antérieur (noyau paraventriculaire et supraoptique),

— groupe latéral,

— groupe médian (noyaux ventro- et dorso-médians et noyau propre du tuber.

— groupe postérieur (aire thalamique et noyaux mamillaires).

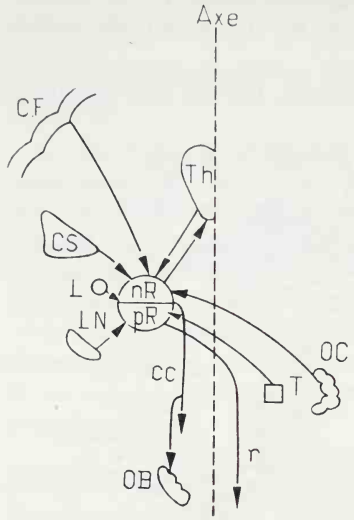


FIG. 102. — *Noyaux gris centraux* (d'après FABRE et ROUGIER).

C. F, cortex frontal et préfrontal; *Th*, Thalamus; *C. S*, corps striés; *nR*, formation néorubrique; *pR*, formations paléorubriques; *L*, corps de Luys; *L. N*, locus Niger; *T. OC*, toit et olive du cervelet; *OB*, olive bulbaire; *r*, faisceau rubrospinal; *cc*, faisceau central de la calotte.

Les noyaux gris centraux (*Fig.* 102). — On distingue souvent les formations grises du pédoncule cérébral (noyau rouge, corps de Luys, Locus Niger et tubercules quadrijumeaux) des noyaux gris de la base (couche optique et corps striés).

— *Le locus Niger* est un noyau gris du mésencéphale situé à la limite de la calotte et du pied du pédoncule.

— *Le corps de Luys*, noyau sous-thalamique très développé chez l'homme.

— *Le noyau rouge*, dont une portion phylogénétiquement très ancienne est constituée de grandes cellules, alors qu'une partie plus récente très développée chez l'homme est constituée de petites cellules.

— *Les tubercules quadrijumeaux* postérieurs et antérieurs sont des relais sur les voies acoustiques (postérieurs) et optiques (antérieurs).

— *Le thalamus* avec ses noyaux antérieurs, internes et médians, externes ou ventraux et postérieurs (*Fig.* 106).

— *Les corps striés* où l'on distingue : le noyau caudé et le noyau lenticulaire. Ce dernier se subdivise en une partie externe ou putamen et deux noyaux internes, le pallidum. Mais le noyau caudé et le putamen forment un ensemble physiologique, le striatum qui s'oppose au pallidum.

Le cortex. — Son importance et sa complexité nous obligent à en faire une étude plus complète en traitant sa physiologie.

D. — CONDUCTION ET INTÉGRATION DES INFLUX AFFÉRENTS

L'excitation des récepteurs produit des décharges d'influx nerveux dans les fibres qui les desservent. Il se fait dans la moelle et les noyaux bulbo-protubérantiels une première intégration avec réponses réflexes. A partir de ces centres, les influx s'élèvent à des centres supérieurs par des voies spécifiques à chaque type de sensibilité.

Les excitations proprioceptives se dirigent en partie vers le cervelet. Tous les influx de la sensibilité consciente passent par le thalamus où se fait une intégration de toute la sensibilité, viscérale et somatique, extéro et proprioceptive. De chaque niveau, des collatérales se détachent vers les centres moteurs. La coordination finale, consciente, se fait dans l'écorce cérébrale.

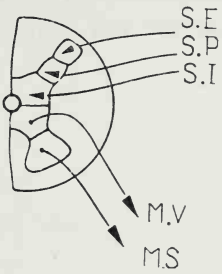


FIG. 103. — *Moelle* (d'après FABRE et ROUGIER).

S. E, Sensibilité exteroceptive; *S. P*, Sensibilité proprioceptive; *S. I*, Sensibilité interoceptive; *M. V*, Muscles viscéraux; *M. S*, muscles squelettiques.

Les récepteurs envoient leurs influx vers les centres par des fibres de types différents (voir p. 135).

Les fibres provenant de toutes les catégories de récepteurs pénètrent dans la moelle par les racines dorsales. En y arrivant, celles-ci se divisent en éventail. Un groupe interne ou médian est formé de grosses fibres myéliniques, un groupe externe ou latéral de fibres plus fines. Dans la moelle, chaque fibre se divise en deux branches : l'une ascendante, l'autre descendante, et donnent de nombreuses collatérales qui pénètrent dans la substance grise où elles entrent en connexion synaptique avec les neurones médullaires (*Fig.* 103).

Voies de la sensibilité proprioceptive (*Fig.* 104).

a) ***Consciente (corticale).*** — Les fibres les plus internes des racines donnent naissance aux cordons de Goll et Burdach. On trouve, de dedans en dehors, les fibres lombaires, thoraciques et cervicales. Certaines collatérales se terminent directement dans les neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle (arcs bineuraux à une seule synapse).

Les fibres des cordons postérieurs se terminent au niveau du bulbe dans les noyaux de Goll et de Burdach. Les cellules de ces noyaux donnent naissance à des fibres efférentes, celles du deuxième neurone de la voie sensitive, qui s'entrecroisent avec celles du côté opposé en constituant le « lemmiscus médian » ou ruban de Reil. Celui-ci monte, paramédian, dans la protubérance, dévie latéralement dans le pédoncule cérébral et se termine dans le noyau ventral

postéro-latéral du thalamus. Les fibres correspondantes du noyau sensitif du trijumeau se terminent dans le noyau postéro-ventral et médian du thalamus. Du thalamus partent les fibres du 3e neurone de la voie sensitive qui vont au cortex cérébral (circonvolution pariétale ascendante).

b) ***Inconsciente (cérébelleuse)*** (*Fig.* 104). — Les fibres les plus grosses de la partie médiane de la racine postérieure pénètrent immédiatement dans la colonne de Clarke. Elles y font synapses avec des neurones dont les axones forment le faisceau cérébelleux direct et parviennent au cervelet

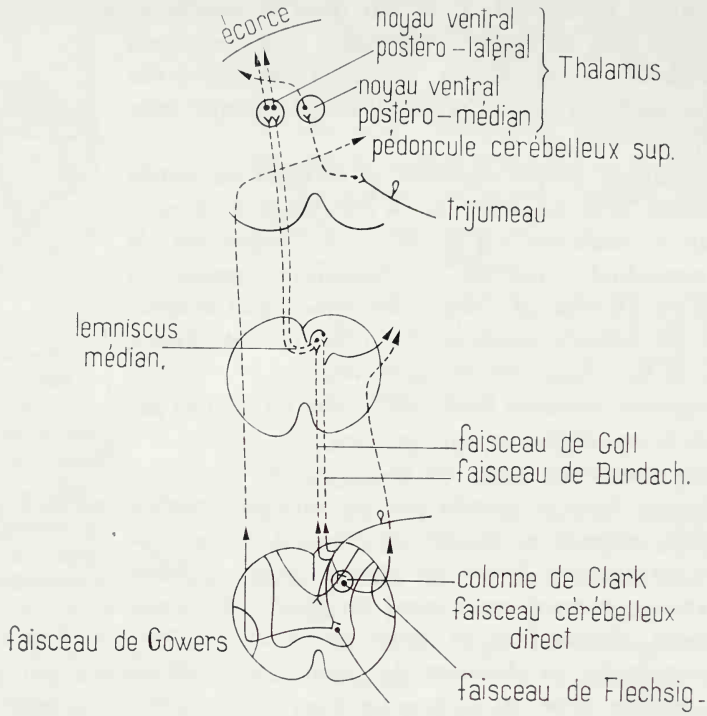


Fig. 104. — *Voies de la sensibilité proprioceptive.*

par les pédoncules cérébelleux inférieurs. Ils se terminent dans le lobe antérieur.

Il existe aussi une voie croisée et centrale constituant le faisceau de Gowers qui monte jusqu'au pédoncule cérébral. Les axones se croisent à nouveau pour atteindre le cervelet par le pédoncule cérébelleux supérieur. La projection dans le cervelet est donc ipso-latérale et non contro-latérale comme dans le cortex cérébral.

Voies de la sensibilité tactile (*Fig.* 105).

Les fibres partant des récepteurs tactiles sont myéliniques, de calibre moyen. Elles parcourent le cordon postérieur du même côté pendant deux à cinq segments puis donnent des collatérales qui se terminent sur les neurones des cornes dorsales.

Les fibres efférentes de ces derniers (les secondes de la voie sensitive) traversent la moelle et forment du côté opposé le faisceau spino-thalamique ventral situé à la partie antérieure du cordon antéro-latéral. Elles parcourent la substance réticulaire protubérantielle et pédonculaire, en arrière et en dehors du lemniscus médian, et se terminent dans le noyau ventral postéro-latéral du thalamus. Les fibres du 3e neurone aboutissent au lobe pariétal.

Voies de la sensibilité thermique et douloureuse.

Les fibres latérales de la racine dorsale, myéliniques et amyéliniques, conduisent les influx des récepteurs thermiques, de la douleur et des viscéro-

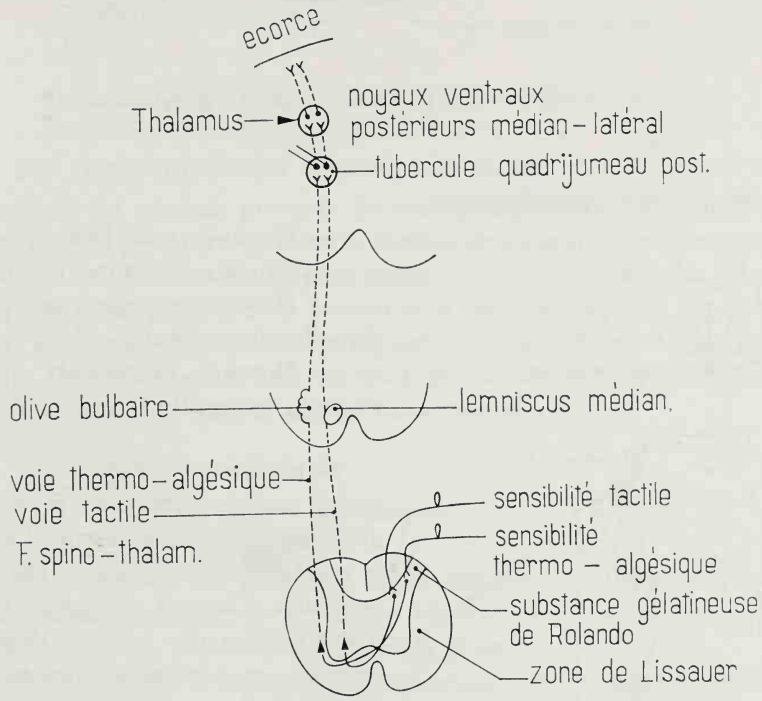


Fig. 105. — *Voies de la sensibilité superficielle, tactile et thermo-algésique.*

cepteurs. Elles pénètrent dans la substance gélatineuse de Rolando et se terminent dans la zone de Lissauer du même segment ou de celui immédiatement supérieur. Elles sont en connexion avec le second neurone de la voie dont les axones traversent la commissure antérieure et montent dans le faisceau spino-thalamique.

Au niveau du bulbe elles se situent à la partie latérale de la substance réticulaire. Dans la protubérance, latéralement par rapport au lemniscus médian. Dans le pédoncule elles se dirigent vers les tubercules quadrijumeaux postérieurs où certaines d'entre elles se terminent (faisceau spino-tectal), d'autres allant jusqu'aux noyau ventraux postérieurs du thalamus postérieur (faisceau spino-thalamique). La projection corticale est pariétale, identique aux précédentes (*Fig.* 105).

Le thalamus (couche optique) (*Fig.* 106).

C'est un ensemble de noyaux du diencéphale où viennent confluer toutes les voies afférentes à l'écorce cérébrale.

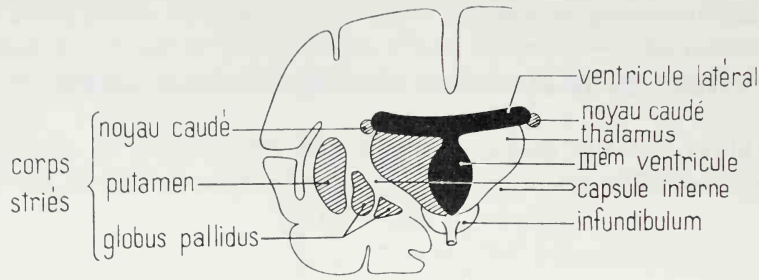


Fig. 106. — *Section verticale transcérébrale coupant le noyau lenticulaire.*

Nous avons dit que ces noyaux peuvent schématiquement être répartis en quatre groupes principaux :

— Noyaux antérieurs.

— Noyaux internes ou médians.

— Noyaux externes ou ventraux (les plus importants).

— Noyaux postérieurs (pulvinar et corps genouillés).

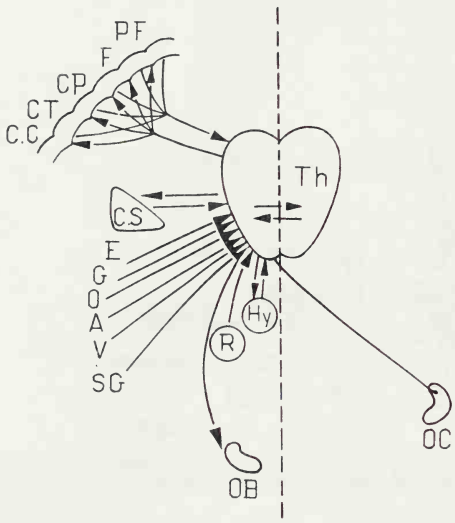


Fig. 107. — *Schéma des connexions thalamiques* (d'après Fabre et Rougier).

CO. CT. CP. F. PF, cortex occipital, temporal, pariétal, frontal et pré-frontal; *Th*, thalamus; *C. S*, corps striés; *Hy*, Hypothalamus; *R*, Noyau rouge; *DC*, olive cérébelleuse; *OB*, olive bulbaire; *SG*, sensibilité générale; *V. A. O. G. E*, impressions sensorielles. Visuelles, auditives, olfactives gustatives et d'équilibration.

Connexions (*Fig.* 107). — Les voies ascendantes de la sensibilité générale y font relais avant d'atteindre le cortex, surtout dans les noyaux ventraux. Ceux-ci reçoivent aussi des fibres venant des noyaux dentelés du cervelet, en connexion hétéro-latérale principalement. Les connexions thalamo-cérébelleuses montrent que le thalamus est un centre de réception des impressions kinesthésiques inconscientes, qui parviennent au cervelet par les faisceaux cérébelleux directs et de Gowers.

— Les voies sensorielles :

— un embranchement de la voie optique (corps genouillés externes et pulvinar),

— de la voie acoustique (corps genouillés internes),

— de la voie olfactive (noyau intérieur),

— et probablement aussi de la voie gustative et vestibulaire.

— Des fibres d'associations.

— Avec le cortex par des fibres rayonnantes thalamo-corticales et cortico-thalamiques qui mettent en communication thalamus et cortex, non seulement sensoriel, mais aussi moteur.

— avec les corps striés, également par un double système de fibres, thalamo-striées et strio-thalamiques,

— avec le noyau rouge (faisceau rubro-thalamique),

— avec la région infundibulo-tubérienne (système thalamo-hypothalamique et hypothalamo-thalamique),

— avec l'olive bulbaire homo-latérale,

avec le thalamus du côté opposé par des fibres commissurales.

F. — LES HÉMISPHÈRES CÉRÉBRAUX

La surface du cerveau présente de multiples fissures qui limitent les circonvolutions. On peut dire qu'ainsi la surface de substance grise est augmentée trois fois environ. Les fissures les plus larges divisent la surface des hémisphères en lobes. Les principaux sont le frontal et le pariétal, séparés par le sillon de Rolando, alors que le pariétal est séparé du lobe temporal par la scissure de Sylvius. Il existe aussi un lobe occipital et une aire limbique. Chacun d'eux est subdivisé par des fissures moins importantes.

Structure.

Le cortex cérébral est constitué d'une couche de substance grise recouvrant une masse centrale de substance blanche. Celle-ci est constituée par les axones venant ou allant à la substance grise.

Histologiquement, la substance grise consiste en couches de cellules nerveuses maintenues par la névroglie et de fibres nerveuses, myélinisées et non myélinisées (*Fig.* 108).

Les cellules varient en dimension et en forme. La plus typique est la cellule pyramidale conique, avec une pointe dirigée vers la surface corticale, des dentrites latéraux et aux angles inférieurs, et un axone inférieur donnant des couches collatérales. Certains de ces axones (fibres de projection), dont ceux des voies pyramidales, descendent et associent le cortex aux régions sous-corticales. D'autres fibres associent une région corticale avec une autre, plus ou moins lointaine (fibre d'association). D'autres axones courts enfin (appartenant à des cellules du type II de Golgi) se ramifient tout près du corps cellulaire. Ils sont confinés à la substance grise.

Le développement phylogénique du cerveau montre que le cerveau primitif (première vésicule cérébrale) dépend entièrement des organes sensoriels olfactifs. Son homologue chez l'homme est le cerveau antérieur, rhinencéphale ou allocortex, alors que les structures plus récentes reliant le cerveau à tous

les autres organes sensoriels de l'organisme constituent l'isocortex pariéto-temporo-occipital.

Or, la structure de l'allocortex est complètement différente de celle de l'isocortex.

Dans l'allocortex la structuration est relativement simple. Elle est beaucoup plus complexe ailleurs et varie d'un point à un autre si bien qu'après avoir décrit 20, puis 50 aires corticales différentes, certains auteurs en distinguent plus de 200, chacune ayant une fonction différente. La cytoarchitectonique du cerveau humain le plus souvent utilisée est celle décrite par Brodman. Dans l'ensemble on peut grossièrement distinguer en coupes, six couches successives divisées en deux lames :

— La *lame externe* comprend :

1° Une couche plexiforme qui contient peu de cellules et surtout des terminaisons den-

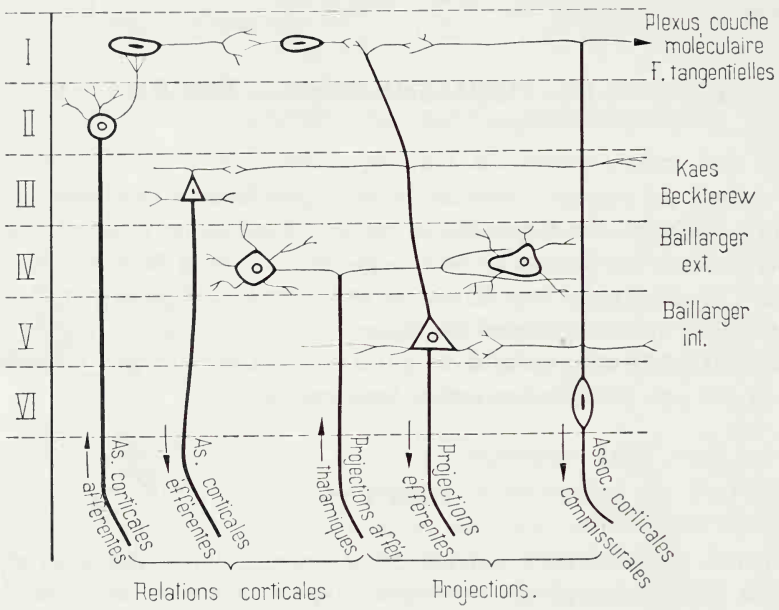


FIG. 108. — *Schématisation des six couches de l'isocortex* (d'après J. DELMAS et A. DELMAS).

dritiques des cellules sous-jacentes, ainsi que quelques cellules de Cajal à axone horizontal.

2° Une couche de petites cellules pyramidales.

3° Une couche de cellules pyramidales moyennes.

4° *a*) Une couche de cellules étoilées pyramidales.

b) Une couche de cellules étoilées.

— La *lame interne* comprend :

5° La couche profonde de grandes cellules pyramidales.

6° La couche de cellules fusiformes.

Puis l'on trouve la substance blanche.

On a beaucoup insisté sur l'arrangement en lames horizontales mais, comme l'a fait remarquer Lorente de No, l'important, du point de vue fonctionnel, est l'agencement en chaînes verticales avec connections synaptiques à certains niveaux caractérisant chaque type de neurone. Cet aspect conduit à reconnaître, ce qui est beaucoup plus important, dans le cortex, *quatre types principaux de neurones :*

— Ceux dont l'axone descend dans la substance blanche (fibres d'association et de projection).

— Ceux dont l'axone monte se ramifier dans une couche plus superficielle.

— Les cellules de Golgi type II à courts axones.

— Les cellules à axones horizontaux.

On doit noter que, exception faite pour les neurones de projection et d'association du premier type, tous ces neurones sont intracorticaux et doivent jouer un rôle de neurones intermédiaires.

Suivant Lorente de No, le cortex cérébral paraît être constitué par une chaîne de neurones orientés tous verticalement. Les fibres afférentes venant du thalamus ou d'une autre région du cortex cheminent verticalement et abandonnent des collatérales à tous les étages cellulaires, excepté dans les couches 1 et 2. On peut donc considérer une fibre afférente avec toutes ses connections synaptiques comme une *unité corticale élémentaire*. A travers cette unité les influx passent pour atteindre la fibre efférente (*Fig.* 108). Ces fibres efférentes, *associatives*, vont à une autre région du cortex, *de projection*, à des régions plus éloignées.

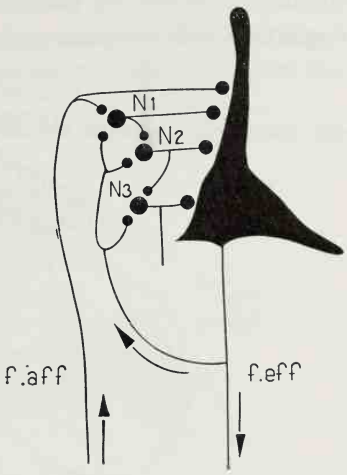


Fig. 109.

Le fait important à signaler et qu'exprime bien le schéma 109 dû à Lorente de No, est que l'influx nerveux afférent qui atteint une telle unité, prend un contact synaptique non seulement avec le neurone donnant naissance à la fibre efférente, mais aussi avec toute une série de neurones intermédiaires, qui répercutent, avec un délai plus ou moins long, l'influx afférent suivant un mode de rétroaction déjà décrit (voir p. 414). Ainsi, l'influx est redistribué à nouveau dans le temps et à un nombre croissant de cellules. Il en résulte un bombardement d'influx des neurones beaucoup plus prolongé mais, également du fait de la facilitation réalisée, une mise en circuit de synapses qui n'étaient pas perméables antérieurement.

Localisations corticales fonctionnelles.

On a montré que différentes aires corticales étaient en rapport avec certaines fonctions précises. Certaines régions sont l'origine de fibres de projection efférentes concernant les *mouvements*. Ce sont *les aires motrices*. D'autres sont en rapport avec les *influx sensoriels*. Ce sont les *aires sensorielles*. La figure 110 résume ces localisations.

Le lobe frontal. Les axones des cellules situées dans la partie antérieure de la scissure de Rolando donnent naissance au faisceau pyramidal.

La zone appelée « aire prémotrice » contient aussi des cellules à fibres de projection motrices mais constituant sans doute le système extrapyramidal.

L'aire 8 est aussi surtout extrapyramidale et oculo-motrice.

Les aires 9 à 12 sont des aires d'association.
Le lobe pariétal est essentiellement sensoriel.
Le lobe temporal reçoit les fibres sensorielles auditives.
Le lobe occipital est entièrement dévolu à la fonction visuelle.

Mais bien que l'on ait pensé originellement que les aires corticales étaient liées à des fonctions précises, on s'aperçoit que l'on peut en faire disparaître chirurgicalement, en particulier du côté droit, de grandes surfaces sans provoquer de déficit stable moteur ou sensitif et sans troubles mentaux notables.

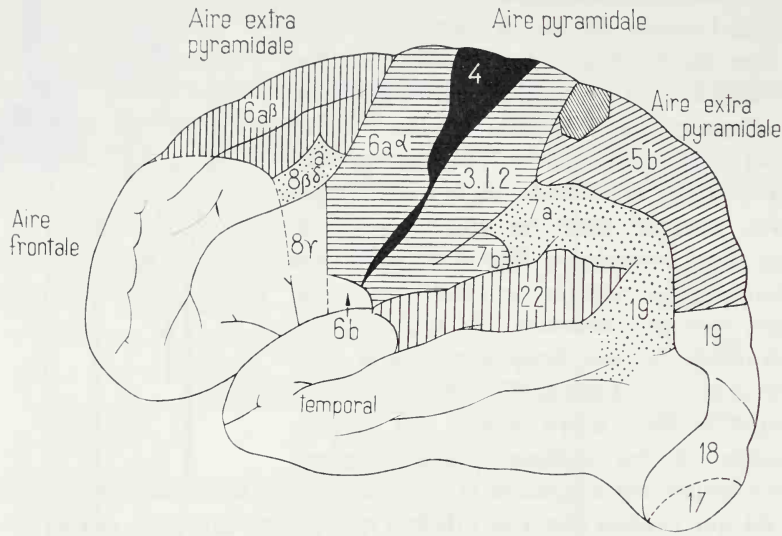


FIG. 110. — *Face externe de l'écorce cérébrale avec les principales aires cytoarchitecturales de l'écorce pyramidale* (aire 4) *et extrapyramidale* (d'après FOERSTER).

Il semble donc que ces localisations sont surtout des fonctions associatives et peuvent être remplacées par d'autres zones corticales si le besoin s'en fait sentir.

Les aires sensorielles. — Les fibres afférentes qui gagnent le cortex se terminent dans des zones définies suivant les fonctions. Elles sont, pour la plupart, pariétales, temporales et occipitales.

Les sensations périphériques suivant une voie croisée et ayant fait relais dans le thalamus se terminent dans le cortex pariétal sur la lèvre postérieure du sillon de Rolando. Les sensations de la partie inférieure du corps sont localisées dans la région supérieure, celles de la tête et de la face dans la région inférieure.

Les *localisations sensitives* ont pu être précisées soit en les excitant directement, électriquement, ce qui provoque la sensation (tact, chaleur, pression) dans la région périphérique correspondante, soit par l'application de strychnine (voir p. 420) qui provoque une hyperactivité électrique considérable et une hyperesthésie périphérique localisée. Soit inversement en enregistrant l'électro-corticogramme après excitation périphérique, soit enfin par lésions destructrices corticales localisées. Chacune de ces méthodes fournit d'ailleurs des renseignements sur des aspects différents de l'activité corticale.

Nous envisagerons la localisation corticale des sensibilités spéciales en étudiant les organes des sens (voir pp. 466, 469, 473, 475).

Les localisations motrices. — Nous avons dit que les fibres de projection motrices, et nous allons y revenir dans un instant, suivent soit la voie pyramidale, soit la voie extrapyramidale. Nous avons signalé au passage la localisation des principales aires motrices corticales.

Elles ont pu être précisées par la *stimulation*, que cette excitation porte, ce qui est difficile à préciser, sur les cellules pyramidales ou sur les terminaisons des nerfs afférents mettant alors en jeu les synapses corticales.

Un stimulus subliminaire peut rendre efficace un deuxième stimulus, également sub-

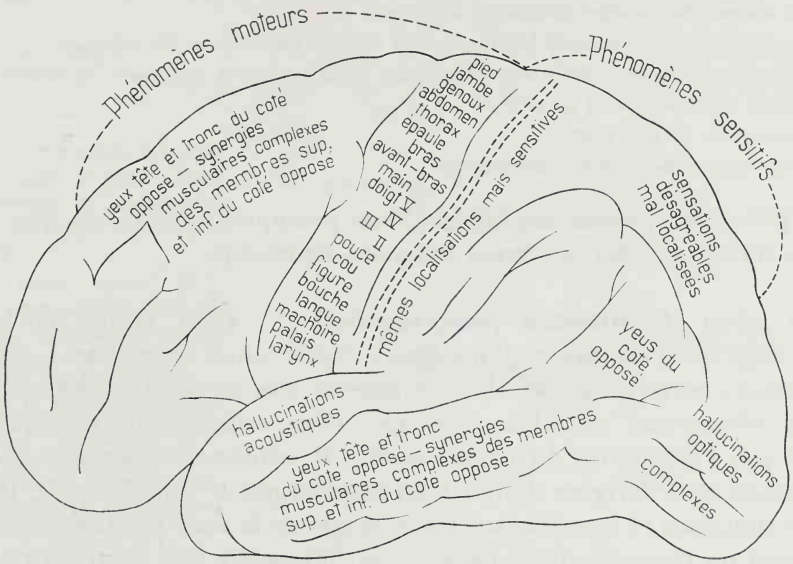


FIG. 111. — *Localisations de la face externe de l'écorce cérébrale. Effets produits par l'excitation* (d'après A. B. HOUSSAY).

liminaire : « facilitation primaire ». De plus, l'aire motrice d'un mouvement déterminé peut, par stimulations, s'étendre à des régions voisines dont l'excitation, primitivement, fournissait un autre mouvement. C'est une « déviation de la réponse » due à une facilitation irradiée ou « facilitation secondaire ».

Les mouvements provoqués par l'excitation directe des aires motrices ressemblent à s'y méprendre aux mouvements coordonnés, normaux, volontaires, d'activité spontanée. Comme eux ils mettent en jeu les innervations réciproques des muscles antagonistes.

Quand la stimulation électrique augmente d'intensité, le mouvement a tendance à persister plus longtemps (after discharge due aux circuits rétroactifs). A mesure que l'intensité croît, d'autres muscles adjacents sont intéressés et finalement tous les muscles du corps se contractent, réalisant la convulsion épileptique avec sa phase tonique et clonique. L'épilepsie Bravais-Jacksonienne, par le membre primitivement intéressé, fournit d'utiles indications sur la localisation d'une lésion irritative.

L'ablation d'une aire motrice provoque une paralysie transitoire et la

spasticité secondaire des muscles intéressés du côté opposé à la lésion. Cette dernière est plus stable que la paralysie. Nous en discuterons plus loin le mécanisme.

Les localisations associatives. — Ce sont des territoires mal délimités qui interviennent dans des activités psycho-physiologiques complexes. Siègent là des mécanismes d'association intracorticale.

Les aires frontales antérieures situées en avant de la frontale antérieure : elles correspondent dans la nomenclature de Brodmann aux désignations 9-10-11-12 et 13.

L'ablation *bilatérale* des lobes antérieurs provoque un état d'agitation avec hypermotilité. Il existe aussi une hypermotilité gastrique et une hyperphagie. L'excitation ne provoque au contraire aucun phénomène moteur ou sensoriel.

Les troubles dus à l'ablation bilatérale sont surtout psychiques. Ce sont :

— Troubles de la mémoire uniquement pour les faits récents, non pour les anciens. L'animal vit dans un « perpétuel présent ».

— Caractère jovial, puéril.

— Inattention, agitation, indifférence.

La lobotomie préfrontale bilatérale est pratiquée (E. Moniz) avec succès dans le traitement des psychoses maniaco-dépressives.

Les aires d'inhibition (suppressive). — C'est Hines qui montra chez le singe que l'excitation d'une étroite bande située entre l'aire 4 et l'aire 6 (4 S) freine l'activité motrice du côté opposé. Des résultats analogues ont été obtenus récemment chez l'homme. Le même relâchement musculaire est observé par l'excitation du noyau caudé. Il semble en effet que ces zones suppressives sont l'origine d'un circuit passant par le noyau caudé, le pallidum, le thalamus et revenant sur les neurones de la zone motrice préfrontale.

Quand un mouvement va naître, il est nécessaire que l'activité posturale préalable soit inhibée pour en permettre l'exécution. Ces aires exerceraient un contrôle physiologique permanent sur l'activité motrice spontanée du cortex. Quand leur circuit est atteint, une série de mouvements anormaux surviennent, involontaires, incoordonnés, ce sont les mouvements choréo-athétosiques.

F. — LE SYSTÈME CORTICO-SPINAL (PYRAMIDAL) ET LE SYSTÈME EXTRAPYRAMIDAL

La voie pyramidale. — Ainsi, la voie pyramidale tire son origine des cellules pyramidales de la couche V du cortex et surtout des cellules géantes de Betz qu'on trouve dans l'aire 4 (voir fig. 110). Ce sont les seules cellules à présenter de la chromatolyse après section du faisceau pyramidal. Mais quelques fibres viennent aussi de l'aire 6.

Les fibres des neurones supérieurs du tractus pyramidal passent par la capsule interne, puis par le pédoncule cérébral, et forment les pyramides de la protubérance et du bulbe, à la partie inférieure duquel elles se décussent.

Les fibres du faisceau présentent une certaine systématisation. Celles qui naissent de la partie supérieure de la circonvolution frontale et de la face médiane de l'hémisphère, descendent dans la partie postérieure de la capsule interne et la plus latérale du pédoncule de la protubérance du bulbe et de la moelle (*Fig.* 111). Elles se terminent dans les segments lombaires et sacrés.

En allant d'arrière en avant vers le genou de la capsule et la partie médiane

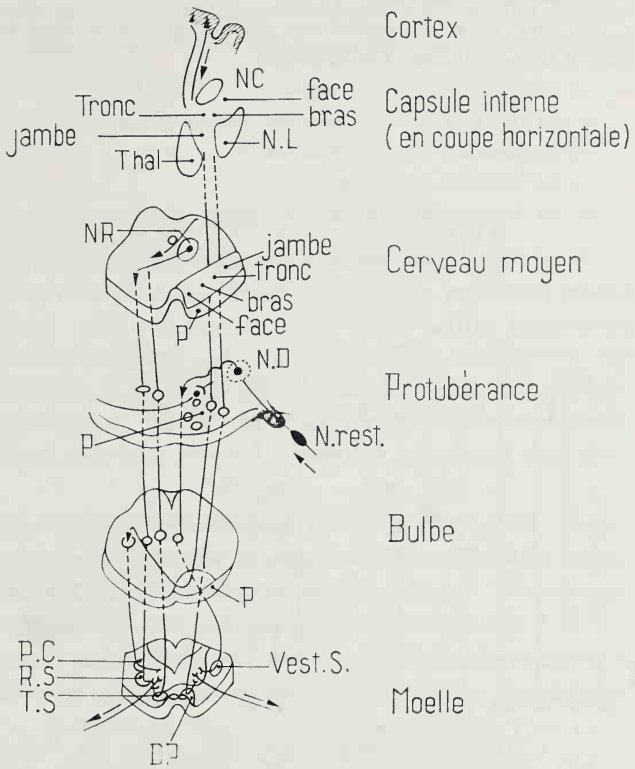


FIG. 112 — *Principales voies efférentes venant du cortex gauche (pyramidales et extrapyramidales)* (d'après C. LOVALT EVANS).

N. C, noyau caudé; *N. L*, noyau lenticulaire; *THAL*, Thalamus; *N. R*, noyau rouge; *N. D*, noyau de Deiters; *N. vest*, nerf Vestibulaire; *P*, pyramide; *P. C*, faisceau pyramidal croisé; *R. S*, faisceau rubrospinal; *T. S*, faisceau Tectospinal; *Vest. S*, faisceau vestibulo-spinal; *D. P*, faisceau pyramidal direct.

du pédoncule on rencontre les fibres qui prennent naissance à la partie inférieure de la circonvolution. Elles se terminent dans les noyaux des paires crâniennes et dans les premiers segments cervicaux.

Dans la moelle on trouve, après la décussation bulbaire (*Fig.* 112) :

— Un faisceau pyramidal croisé ou latéral (70 à 85 % des fibres pyramidales chez l'homme).

— Un faisceau pyramidal direct ou de Turck, dans le cordon antérieur, qui provient de la partie inférieure de l'aire A. Ses fibres s'entrecroisent à différents étages de la moelle avant de se mettre en rapport avec les cellules des cornes antérieures.

— Des fibres directes qui descendent dans le faisceau pyramidal latéral (Faisceau hormo-latéral).

Presque toutes les fibres pyramidales se terminent dans des neurones intermédiaires et non dans des neurones moteurs (Hoff).

Le système extrapyramidal. — Des mouvements volontaires sont encore possibles après destruction de la voie pyramidale. Elle n'est donc pas seule à transmettre des influx moteurs.

Le système extrapyramidal en est également capable. Il est formé de voies courtes reliant des niveaux proches du névraxe à l'encontre de la longue voie pyramidale. On peut y distinguer deux parties :

— Une partie cortico-striato-mésencéphalique qui intègre les attitudes de posture et les mouvements involontaires.

— Une partie cortico-fronto-cérébelleuse qui intègre les mouvements volontaires (voir fig. 113).

En effet, de la corticalité une vaste projection se rend par un premier neurone vers les centres sous-corticaux. On distingue :

— un faisceau cortico-pontin.
— un faisceau — rubrique (noyau rouge).
— un faisceau — thalamique.
— un faisceau — strié.
— un faisceau cortico-nigrique (locus niger).

A partir de ces relais sous-corticaux, où par ailleurs convergent des afférences sensibles avec lesquelles ils peuvent entrer en contact, le système extrapyramidal utilise deux voies essentielles (*Fig.* 112 et 113).

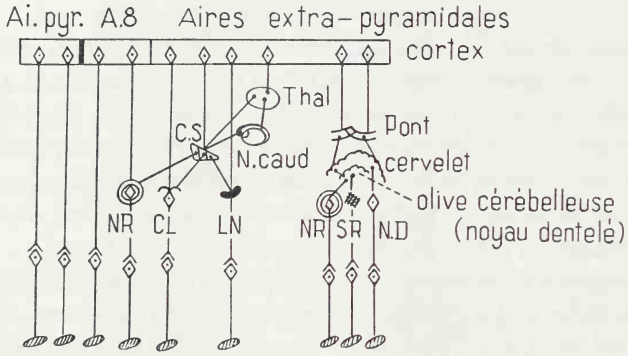


FIG. 113. — *Schématisation des projections pyramidales et extrapyramidales* (d'après FOERSTER).

S. R, Substance réticulée; *N. D*, noyau de Deiters; *N. R*, noyau rouge; *Thal*, Thalamus; *N. caud*, noyau caudé; *C. S*, corps striés; *C. L*, corps de Luys; *L. N*, locus niger.

— L'une, *ponto-cérébelleuse*, fait suite au faisceau cortico-pontique. Du pont en effet le deuxième neurone se rend à l'écorce cérébelleuse du côté opposé d'où un neurone intermédiaire atteindra l'olive cérébelleuse (noyau dentelé). De là, la voie se poursuit par un faisceau cérébello-rubrique (noyau rouge du côté opposé). Un dernier faisceau retraverse la ligne médiane et descend dans la moelle en constituant le faisceau rubro-spinal. Cette voie cortico-spinale est croisée.

— L'autre, *strio-spinale*, part des corps striés vers le noyau rouge et rejoint le faisceau rubrospinal. Mais les corps striés, le locus Niger et le corps de Luys sont à l'origine de voies descendantes (faisceau central de la calotte en particulier) qui les unit à l'olive bulbaire d'où part le faisceau *olivo-spinal*.

Enfin, une voie issue des tubercules quadrijumeaux (faisceau tecto-spinal) et un neurone d'union tecto-pontin, ainsi qu'un faisceau vestibulo-spinal, complètent ce système extrapyramidal.

Toutes les fibres extrapyramidales se terminent au contact des neurones moteurs des cornes antérieures de la moelle ou des neurones intermédiaires.

La voie finale commune. — Les deux systèmes, pyramidal et extrapyramidal, convergent vers les cellules des cornes antérieures de la moelle et les influx qui les parcourent aboutissent aux nerfs moteurs périphériques commandant la contraction musculaire. Sur ces cellules motrices des cornes antérieures aboutissent aussi des influx sensitifs afférents soit directement soit par un ou des neurones intermédiaires. L'axone des cellules radiculaires représente donc « la voie finale commune » (Sherrington) qui se rend au muscle strié.

Sherrington a également défendu une conception féconde, celle de l'*unité motrice* que Lapicque appela « myone » : à savoir, l'ensemble constitué par un seul neurone dont les ramifications terminales tiennent sous la même dépendance nerveuse un certain nombre de fibres musculaires (pour les muscles squelettiques, 100 fibres pour un neurone).

G. — LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

Il réunit les fibres afférentes et efférentes qui sont liées à la régulation des processus physiologiques internes. Il se distingue du système somatique, destiné aux muscles striés squelettiques, par ce fait qu'il possède des *connections synaptiques en dehors* du système nerveux central, dans les ganglions périphériques.

Pendant longtemps on a considéré le système nerveux autonome (Langley) comme un système uniquement centrifuge, contrôlant les muscles lisses, le cœur et les glandes. Mais des travaux plus récents nous obligent à envisager aussi des fibres afférentes centripètes, propres au système autonome.

On dit classiquement qu'il coordonne les fonctions viscérales par une action tonique stable et par une action discontinue d'excitation ou d'inhibition, mais que son rôle est finalement assez secondaire puisque l'on peut en faire l'exérèse chirurgicale sans qu'apparaissent de perturbations essentielles des fonctions vitales, quand les conditions de vie dans l'environnement sont stables et favorables.

En fait, son rôle prédominant est le contrôle de la vaso-motricité. C'est grâce à lui que des réajustements circulatoires rapides peuvent être mis en jeu lors de toutes les variations importantes de l'environnement auxquelles l'organisme doit faire face. Si son rôle physiologique n'est pas négligeable, c'est à la limite de la physiologie et de la physio-pathologie qu'il prend toute sa signification.

Enfin, à côté de son rôle essentiel dans le maintien d'une circulation préférentielle au niveau des organes assurant notre autonomie motrice à l'égard du milieu, une notion récente vient encore accuser son rôle dans le comportement de l'individu au sein du milieu. Tenant, comme nous l'avons vu, sous sa dépendance la sécrétion d'adrénaline par la médullo-surrénale, le transport de cette neuro-hormone par le sang lui permet de réguler indirectement

la formation réticulaire bulbo-encéphalique (Dell et coll.) et de contrôler ainsi l'activité somatique. Voici bien un remarquable feed-back auquel nous réserverons un chapitre. Nous distinguerons :

— Un système sympathique (ou ortho-sympathique ou adrénergique ou thoraco-lombaire).

— Un système parasympathique (ou cholinergique ou cranio-sacré).

— Les fibres afférentes du système autonome.

I. — LE SYSTÈME SYMPATHIQUE

Organisation. — Il est constitué, par une chaîne latérale de ganglions, par des ganglions collatéraux, des plexus et par de nombreux ganglions terminaux.

Tout le système tire son origine des neurones médullaires situés dans la colonne intermédio-latéralis de Stilling qui s'étend de la partie inférieure du dernier segment de la moelle cervicale au deuxième ou troisième segment lombaire. Ces neurones sont moitié moins volumineux que les neurones moteurs de la corne antérieure (*Fig.* 114).

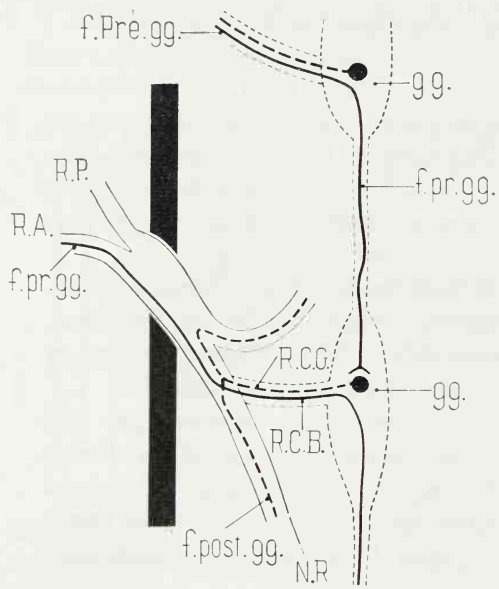


Fig. 114.

R. P, Racine postérieure; *R. A*, Racine antérieure; *f. pr. gg*, fibre préganglionnaire; *f. post. gg*, fibre post-ganglionnaire; *gg*, ganglion latéro-vertébral; *N. R*, Nerf Rachidien; *R. C. B*, Rameau communicant blanc; *R. C. G*, Rameau communicant gris.

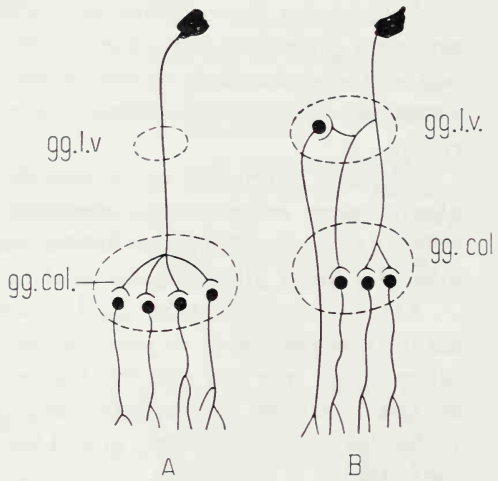


Fig. 115.

Deux types de connections entre fibres préganglionnaires et névrome post-ganglionnaire.

gg. l-v, ganglion latéro-vertébral; *gg. coll*, ganglion collatéral.

Les axones s'incorporent à la racine antérieure mais abandonnent rapidement le nerf rachidien pour former le *rami communicant blanc* qui rejoint la

chaîne ganglionnaire. Ce rameau communicant est constitué de fibres myéliniques mais il est souvent difficile à différencier du rameau communicant gris (sans myéline) dont nous allons voir la signification dans un instant.

Les ganglions, latéro-vertébraux, sont formés de petites cellules multipolaires, de nature motrice. Cependant, certains auteurs récents (SCHWARTZ, KUNTZ) estiment qu'il existe là également des neurones dont les axones ont une orientation centripète, et font synapse avec des fibres sensitives venues de neurones viscéraux. Il existe autant de ganglions que de nerfs rachidiens, excepté au niveau de la région cervicale, où les ganglions réunissent en deux ou trois formations, les ganglions cervicaux inférieur, moyen et supérieurs, les fibres émanant des sept racines cervicales et des trois premières dorsales.

Ils sont entourés d'un feutrage de fibres nerveuses constituant les plexus sympathiques abdominaux (coeliaque, mésentérique, hypogastrique). Les fibres qui parviennent à ces ganglions sont des fibres préganglionnaires qui y font synapse, ne l'ayant point encore fait durant leur passage à travers ceux de la chaîne latéro-vertébrale (*Fig.* 115). C'est le cas des splanchniques.

Enfin, quelques fibres préganglionnaires atteignent les viscères sans avoir fait synapse et le font alors dans les ganglions intramuraux.

Distribution des fibres sympathiques. — Il existe des *rameaux gris* (fibres post-ganglionnaires) pour tous les nerfs rachidiens. Les rameaux communicants blancs dérivant uniquement des racines thoraciques et des premières lombaires, il s'ensuit que les communicants gris contiennent des fibres qui font suite à des communicants blancs issus de niveaux différents. (*Fig.* 114). En effet, la *fibre préganglionnaire* peut faire ou ne pas faire synapse dans le ganglion de la chaîne sympathique correspondant à sa racine et cheminer vers le haut ou vers le bas dans la chaîne et faire synapse avec un ou plusieurs neurones post-ganglionnaires.

Les axones *post-ganglionnaires* innervent finalement dans la peau, les artérioles et capillaires (vaso-constricteurs), les glandes sudoripares, les muscles érecteurs des poils, les vaisseaux musculaires pour lesquels ils sont surtout vaso-dilatateurs.

POUR LES MEMBRES SUPÉRIEURS, les fibres viennent des premiers segments thoraciques et font synapse dans le ganglion stellaire et le ganglion cervical moyen, inconstant. Pour les membres inférieurs, les fibres viennent des segments thoraciques inférieurs et des premiers lombaires.

POUR LA TÊTE ET LE COU, les fibres proviennent des premier et second nerfs thoraciques, remontent dans le ε cervical et font synapse dans le ganglion cervical supérieur à partir duquel les fibres post-ganglionnaires cheminent avec les vaisseaux. On y distingue des fibres cutanées, sudoripares, érectrices des poils, vaso-motrices. Des fibres à action vaso-motrice et sécrétoire pour les glandes salivaires et lacrymales. Des fibres vaso-motrices pour le cerveau, des fibres dilatatrices de la pupille, des fibres pour la membrane nictitante quand elle existe. La section du sympathique cervical provoque le syndrome de Claude Bernard-Horner (myosis, ptosis, énophtalmie). La thyroïde reçoit aussi des fibres dont le rôle est discuté.

LES ORGANES THORACIQUES dépendent des fibres venues du 2e au 4e nerf thoracique. Les fibres préganglionnaires font synapse dans le ganglion stellaire et chez l'homme également dans les ganglions cervicaux inférieur, moyen et même supérieur. Les fibres post-ganglionnaires

cheminent dans les plexus cardiaques, pulmonaires en particulier. Les cardiaques sont accélératrices et dilatatrices coronaires. Les pulmonaires sont broncho-dilatatrices et vaso-constrictrices.

Les organes abdominaux reçoivent leur innervation des fibres préganglionnaires thoraciques au-dessous du 4e segment qui constituent les nerfs splanchniques. Elles font synapse dans des ganglions collatéraux (cœliaques, mésentériques et hypogastriques). Les post-ganglionnaires atteignent les viscères en suivant les vaisseaux autour desquels elles constituent souvent des plexus.

Toutes les fibres sympathiques viscérales sont vaso-constrictrices et inhibitrices de la motricité musculaire lisse. Mais elles contractent les sphincters. Il en est de même pour la vessie. Le foie est innervé par des fibres qui provoquent à son niveau une vaso-constriction et une décharge de glucose hépatique dans le sang. Le ε provoque aussi une légère contraction vésiculaire. La rate se contracte sous son influence et se vide de son sang.

Enfin, les splanchniques envoient d'importantes branches à la médullo-surrénale qui libère alors de l'adrénaline. Ce sont donc des fibres préganglionnaires et leur rapport avec les cellules médullo-surrénaliennes est l'équivalent d'une synapse, l'origine embryologique des cellules chromaffines étant la même que celle des neurones ganglionnaires.

II. — SYSTÈME PARASYMPATHIQUE

On lui distingue une portion mésencéphalique, une portion bulbaire et une portion sacrée.

Anatomiquement il se distingue de l'orthosympathique par la situation périphérique de ses relais ganglionnaires situés tout près de ou même dans l'organe même qu'il innerve.

La portion mésencéphalique est représentée par des fibres de la IIIe paire crânienne qui naissent des noyaux du moteur oculaire commun situé dans la région ventrale de l'aqueduc de Sylvius. Les fibres post-ganglionnaires se rendent au muscle constricteur de la pupille et au muscle ciliaire. Les autres fibres de la IIIe paire ne font pas partie du système autonome.

La portion bulbaire comprend certaines fibres dans les VIIe et IXe paires. Celles de la VIIe paire passent par le ganglion sphéno-palatin. Les fibres post-ganglionnaires se rendent aux glandes lacrymales. Mais d'autres fibres préganglionnaires passent par la chorde du tympan et ne font relais que dans des ganglions périphériques pour les glandes sous-maxillaires et sublinguales (voir p. 340). Pour la IXe, les fibres parasympathiques font relais dans le ganglion otique et se distribuent à la parotide et à la langue.

La dixième paire crânienne tient sous sa dépendance les organes thoraciques et abdominaux. Les fibres du pneumogastrique sont inhibitrices pour le cœur, vaso-constrictrices des coronaires, constrictrices des bronches, motrices pour l'œsophage, l'estomac et l'intestin excepté pour les sphincters qu'elles inhibent. Elles sont aussi sécrétrices pour l'estomac et le pancréas, et vaso-dilatatrices pour les vaisseaux.

La PORTION SACRÉE quitte la moelle par les second et troisième nerfs sacrés, et donne les nerfs des viscères pelviens et les nerfs érecteurs. Ils sont moteurs pour l'intestin et la vessie, vaso-dilatateurs pour les organes génitaux. Leur stimulation provoque l'érection.

III. — CARACTÈRES DE LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE DANS LE SYSTÈME AUTONOME

Nous l'avons déjà envisagée (voir p. 411). Rappelons cependant que l'on peut y constater les phénomènes d'occlusion, de facilitation, de sommation spatiale. En effet, les fibres préganglionnaires sont moins nombreuses que les post-ganglionnaires et forment synapses avec plus d'un neurone.

On peut aussi réaliser une excitation antidromique dans la fibre post-ganglionnaire avec tous ses caractères.

IV. — CENTRES COORDINATEURS DES FONCTIONS VISCÉRALES

Protubérantiels et bulbaires. — Claude Bernard en 1855 montrait que la piqûre du quatrième ventricule produisait de la glycosurie. L'excitation fait naître des influx qui gagnent la moelle par les nerfs splanchniques, provoquant la glycogénolyse hépatique par décharge d'adrénaline et par action directe sur les cellules hépatiques. Il existe des centres régulateurs de la glycémie à la partie supérieure du bulbe et inférieure de la protubérance.

Il existe aussi des centres bulbaires de la régulation de l'eau et des électrolytes, de la sécrétion sudorale, de la vaso-motricité. Ces derniers sont situés dans la substance réticulaire bulbaire où se terminent des fibres des nerfs de Cyon et de Hering. Du noyau dorsal du vague naissent aussi des fibres centrifuges du pneumogastrique à action cardio-modératrice.

Hypothalamiques. — Région des plus anciennes du point de vue phylogénique. La destruction ou la séparation de l'hypothalamus d'avec le reste du névraxe conduit à des perturbations profondes des régulations viscérales.

Ses connexions sont schématisées dans la figure 116. L'excitation de l'hypothalamus provoque des signes d'activité viscérale. Au niveau des régions latérale et postérieure on obtient des réponses sympathiques : mydriase, accélération cardiaque, inhibition de la motilité intestinale, hyperadrénalinémie, etc.... Au niveau de la région antérieure, une réponse parasympathique.

La thermo-régulation est supprimée par la destruction de l'hypothalamus. On devine que la défense contre la chaleur (réaction parasympathique) sera coordonnée par l'hypothalamus antérieur, le postérieur assurant la coordination de la défense contre le froid (réaction sympathique).

Mais l'hypothalamus intervient aussi dans le métabolisme de l'eau et des électrolytes (voir p. 304), dans la circulation sanguine (hypotension et brady-

cardie par excitation de la région rostrale, hypertension et tachycardie par excitation de la région postérieure et latérale). Dans la régulation glucidique, dans le métabolisme lipidique (syndrome adiposo-génital par lésions de la région tubérienne).

Ses relations étroites avec l'hypophyse font penser qu'il intervient également dans la trophicité et les fonctions sexuelles. Il intervient aussi dans les réactions émotives. Le cortex inhibe normalement l'excitation hypothalamique qui résulte de l'intégration des manifestations émotives. La décortication provoque un état de « fausse colère » (Cannon) que supprime la section du névraxe en arrière de l'hypothalamus.

Chez l'homme son irritation provoque une excitation maniaque, sa destruction un état d'apathie et de somnolence. Il intervient dans la régulation

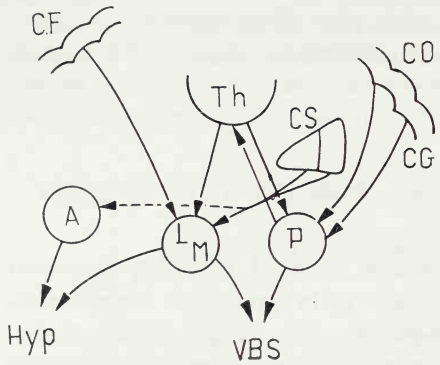


FIG. 116. — *Hypothalamus* (d'après FABRE et ROUGIER).

A. LM. P, Noyaux des groupes, antérieur, latéral et médian, postérieur; *TH*, Thalamus; *CF*, cortex frontal; *CO*, cortex olfactif; *CG*, cortex gustatif; *CS*, corps striés; *Hyp*, Hypophyse; *VBS*, vers les centres bulbo-spinaux.

du sommeil (région postérieure). Mais nous verrons qu'à ce niveau il est intimement lié avec la *formation réticulaire* activatrice ascendante, de l'étude de laquelle on ne peut le dissocier.

Corticaux. — L'activité viscérale peut être augmentée ou inhibée par l'excitation corticale.

L'excitation de l'écorce frontale prémotrice (aire 6) peut provoquer hypertension avec tachycardie, vaso-constriction cutanéon-splanchnique. Mais l'excitation de points voisins peut provoquer les réactions inverses.

Dans la majorité des cas les mouvements volontaires partis de l'écorce s'accompagnent de réactions viscérales qui en facilitent l'excitation.

Les réactions vaso-motrices et thermo-régulatrices d'origine cortico-frontale sont connues. Mais on connaît également les réactions digestives d'origine corticale (le plus souvent inhibitrices).

Ces réactions corticales doivent être aujourd'hui envisagées à la lumière des connaissances récentes concernant la physiologie de la réticulée.

V. — FIBRES AFFÉRENTES DU SYSTÈME AUTONOME

Il en existe un grand nombre, dans les nerfs végétatifs eux-mêmes. La stimulation du bout central du splanchnique produit un réflexe de dilatation pupillaire. hypertension. Ces afférents viennent de toutes les régions orga-

niques et prennent leur origine dans des récepteurs sensibles situés dans les viscères et les structures somatiques.

Ils parviennent à la moelle par les nerfs rachidiens, les phréniques, les splanchniques, etc.... Ils passent sans interruption dans les ganglions sympathiques et les rameaux communicants blancs, pour atteindre les racines postérieures où sont situés leurs corps cellulaires, exactement comme pour les afférents somatiques.

Dans la moelle, la plupart de ces fibres entrent en connexion avec les cellules de la corne postérieure. De là, par des séries de relais, les voies diffusent largement, mais tôt ou tard quelques collatérales font synapses avec les cellules de la colonne intermédio-latérale, d'où émergent les fibres sympathiques centrifuges. La très *grande diffusion* des excitations sensitives du système autonome est mise en évidence par exemple, par ce fait que le traumatisme de l'intestin provoque une dilatation pupillaire.

Douleur viscérale. — Les nerfs efférents des viscères et des membranes séreuses ne semblent pas capables de conduire des sensations douloureuses. On peut brutaliser l'intestin sans douleur. La douleur d'origine viscérale paraît être en rapport avec des contractions anormales des muscles de la paroi du viscère. La distension sans hypermotilité (ileus paralytique) n'est pas douloureuse.

On ne peut dire pourquoi les contractions puissantes sont douloureuses. Peut-être en favorisant une ischémie temporaire ou en libérant localement un facteur biochimique algogène? La *douleur viscérale* est sentie dans des aires superficielles qui ne correspondent pas à la projection pariétale du viscère, mais à la distribution métamérique des racines postérieures. La topographie des « dermatomes » cutanés a été longuement étudiée par Head, Dejerine et de nombreux auteurs. Ces régions sont elles-mêmes hyperalgiques, sièges de réactions vaso-motrices (hyperhémie) sudorales.

On pense que les influx viscéraux se transmettent directement au deutoneurone du segment métamérique correspondant à la zone de sensibilité superficielle.

Pour Lewis, les réactions cutanées seraient la conséquence de l'excitation des neurones de la sensibilité somatique qui par voie antidromique libéreraient superficiellement de l'histamine.

Les *afférents crâniens* du système autonome ont contenus dans les IIIe, VIIe, IXe, X^{e}, XIe paires crâniennes. Ils possèdent des corps cellulaires dans des ganglions semblables à ceux des ganglions de la racine postérieure. Ils sont situés sur le parcours de ces nerfs et les fibres qui en partent se terminent dans le cerveau en faisant synapse avec les cellules d'un des noyaux déjà signalés.

Ainsi, les afférents du *vague* sont les axones des cellules situées dans les ganglions plexiforme et jugulaire. Les prolongements axoniques de ces cellules ganglionnaires se terminent au contact des cellules du noyau dorsal du vague sur le plancher du 4e ventricule. Les axones de ces dernières passent à nouveau dans le vague dont ils constituent les fibres efférentes. Il s'agit là d'un arc réflexe simple et fréquemment rencontré au niveau des viscères.

Un autre exemple d'afférent végétatif est le nerf du *sinus carotidien*, branche de la IXe paire crânienne. Il transporte des influx nés dans la paroi carotidienne et résultant de leur distension ou des variations de la composition chimique du sang et il en résulte des variations importantes de la ventilation et de la circulation.

VI. — LA TRANSMISSION CHIMIQUE DE L'INFLUX NERVEUX

(Théorie humorale)

Nous avons déjà envisagé au début de ce chapitre le rôle des médiateurs chimiques dans la transmission synaptique interneuronale au niveau des centres nerveux.

Mais la similitude des effets de la stimulation sympathique et de l'administration d'adrénaline, connue depuis longtemps, de même que la similitude entre l'effet de l'excitation du parasympathique et de l'injection d'acétylcholine, plus récemment constatée, ont attiré l'attention et conduit à la théorie humorale ou théorie de la transmission chimique de l'influx nerveux.

Celle-ci postule que l'action périphérique qui résulte de l'excitation d'un nerf sympathique est due à la libération, à la terminaison de ce nerf, d'une substance « mimant » l'action de l'adrénaline, alors que l'excitation d'un nerf parasympathique libère de l'acétylcholine.

Loewi montra que l'excitation du vague libérait une substance cardio-inhibitrice dans le liquide de perfusion du cœur de grenouille. Plus tard on put montrer que cette substance était l'acétylcholine. De même, Cannon et ses collaborateurs montrèrent que l'excitation du splanchnique, chez l'animal surrénalectomisé, accélérait le rythme du cœur préalablement énervé, comme avec une injection d'adrénaline. On appela cette substance, sans doute libérée par les terminaisons sympathiques, la « sympathine ». Elle diffère de l'adrénaline en ne dilatant pas la pupille, en relaxant l'utérus, et son action sur la pression artérielle n'est pas inversée par l'ergotoxine. Cannon et Rosenblueth ont donc postulé l'existence de deux sympathines, une sympathine E formée quand l'action du sympathique est excitante, une sympathine I quand elle est inhibitrice. Il existerait aussi un médiateur, M (ou adrénaline A) en circulation dans le sang. L'action finale sur l'effecteur résulterait de la combinaison ME ou MI.

Qu'il nous soit permis de dire que ce ne sont là qu'hypothèses actuellement fort critiquables. S'il est encore difficile de fournir une interprétation cohérente des propriétés inhibitrices ou excitantes de l'adrénaline suivant les organes effecteurs, il est tout de même logique de penser que ces actions sont sans doute plus en rapport avec la structure biochimique et physique de l'effecteur qu'avec un médiateur différent. Après ce que nous avons dit concernant l'importance des processus d'oxydoréduction dans les processus métaboliques, il est sans doute permis d'avancer :

— Qu'il serait curieux que toutes les structures cellulaires possèdent un potentiel redox identique au niveau de la structure cellulaire où agit le médiateur.

— Et qu'en conséquence il serait improbable qu'un corps comme l'adrénaline qui ne paraît

agir surtout par ses propriétés oxydoréductrices (comme la majorité des agents biologiques actifs) agisse de la même façon sur des structures cellulaires différentes. Le seul fait d'ailleurs de changer son potentiel redox (par oxydation par exemple) en transforme l'activité sur les effecteurs. Certains faits portent à croire, d'ailleurs, que l'adrénaline agit sur le couplage entre phosphorylations et oxydations.

Le médiateur chimique du parasympathique est identique à l'*acétylcholine*. Nous en avons déjà assez longuement parlé (voir p. 121). Il nous faut ajouter ici que si l'acétylcholine paraît être le médiateur de la transmission interneuronale au niveau des centres, on la trouve également dans le sang venant du cœur, des glandes salivaires, de l'estomac, après excitation de leurs nerfs parasympathiques. Elle est également libérée dans les mêmes conditions au niveau des ganglions, aussi bien du système sympathique que parasym-

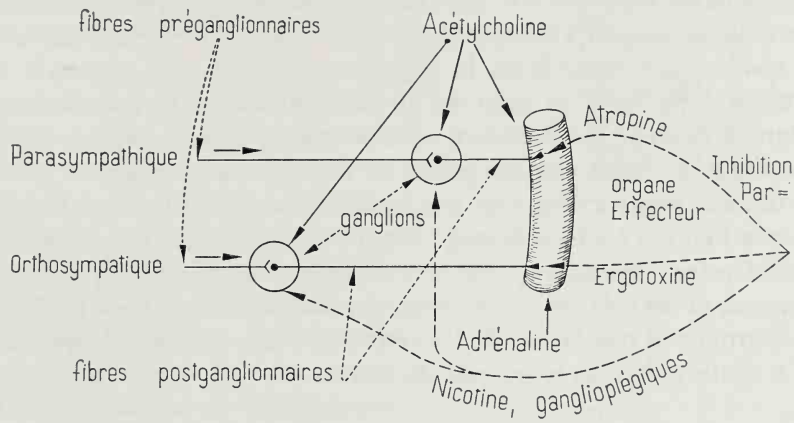


FIG. 117. — *Schématisation du système neuro-végétatif.*

pathique, et également dans la médullaire des surrénales qui correspondent, embryologiquement et anatomiquement, à un ganglion sympathique.

L'acétylcholine est donc le médiateur, non seulement des *effecteurs parasympathiques* périphériques, mais encore de *toutes les synapses entre fibres préganglionnaires et neurone ganglionnaire du système autonome* (*Fig.* 117).

Ces effecteurs terminaux et ganglionnaires ont été appelés par Dale *cholinergiques* pour les opposer aux effecteurs terminaux libérant une substance adrénomimétique appelés adrénergiques.

Mais nous verrons bientôt que l'acétylcholine est probablement aussi le médiateur des nerfs moteurs au niveau des muscles squelettiques. L'action de l'acétylcholine disparaît immédiatement du fait de sa destruction par un enzyme, la cholinestérase (voir p. 422). Celle-ci est inhibée par l'ésérine, et alors l'action de l'acétylcholine est plus intense et plus prolongée. Le dosage biologique de l'acétylcholine se fait ainsi sur le muscle dorsal ésériné de sangsue qui se contracte sous des concentrations aussi faibles que 10^{-9}.

L'action de l'acétylcholine sur les effecteurs terminaux du système parasympathique est inhibée par l'*atropine* qui n'a pas d'action sur ses actions synaptiques ganglionnaires, non plus que sur les synapses neuro-musculaires. L'action de l'acétylcholine sur le muscle cardiaque ou sur la pression artérielle est

inhibée par l'atropine, mais elle n'abolit pas la vaso-dilatation dans la glande sous-maxillaire après excitation de la chorde du tympan.

Nous avons développé plus haut les rapports existant entre sécrétion d'acétylcholine et ions K^+ (voir p. 219).

II. — LA FORMATION RÉTICULAIRE

Après avoir décrit les *voies sensorielles*, remontant vers le cortex, les *voies motrices* pyramidales et extrapyramidales, redescendant du cortex, les formations neuronales réparties sur ces trajets et servant de relais à des actions réflexes étagées jusqu'à l'intégration corticale, les voies et les centres utilisés par le système autonome dans la régulation fonctionnelle viscérale, il nous reste encore à parler d'un sujet en pleine évolution dont nous commençons cependant à deviner l'importance considérable à la suite des travaux de ces dernières années. Nous voulons parler de la *formation réticulaire.*

Certes, son existence ne s'est pas révélée récemment puisque Cajal, histologiquement en 1911, et Lenhossek (1855) et Deiters (1865) anatomiquement, l'avaient décrite. Cependant, c'est avec l'exploration systématique depuis 1944 par Magoun et ses coll. de son activité physiologique, que certains faits essentiels concernant la régulation de l'activité corticale et périphérique commencèrent à s'interpréter avec un peu de clarté.

TOPOGRAPHIE ET CONNEXIONS

On distingue (nous reviendrons sur ce que cette distinction a de discutable) :
— une *formation réticulaire activatrice ascendante,*
— un *système réticulaire facilitateur descendant,*
— un *système réticulaire inhibiteur descendant.*

Nous dirons également quelques mots du système thalamique diffus de Jasper.

Formation réticulaire activatrice ascendante. — Elle s'étend depuis la décussation pyramidale jusqu'à l'hypothalamus. Au niveau du bulbe et de la protubérance elle occupe la région ventro-médiane, au niveau du mésencéphale, elle entoure la substance grise péri-aqueducale de la calotte.

Son extrémité antérieure atteint, nous l'avons vu, la partie caudale du diencéphale, le sous-thalamus et l'hypothalamus postérieur et latéral (voir p. 384).

Voies afférentes. — Constituées par d'innombrables collatérales courtes qui quittent les voies sensitives, sensorielles et végétatives et la pénètrent sur toute sa hauteur. La formation R. A. A. se trouve donc ainsi en dérivation

sur les grandes voies ascendantes (*Fig.* 118). Mais certains réseaux ne traversant pas le tronc cérébral (visuel et olfactif) entrent aussi en contact avec elle.

Voies efférentes. — Il semble (notion encore discutée) que les influx réticulés se propagent vers le cortex suivant deux types de voies :

— Les voies thalamiques qui font relais dans les structures médianes du thalamus d'où partent des voies de projection thalamo-corticales pour le néocortex (*Fig.* 118).

— Les voies *extrathalamiques* qui, traversant l'hypothalamus, s'étalent dans la capsule interne.

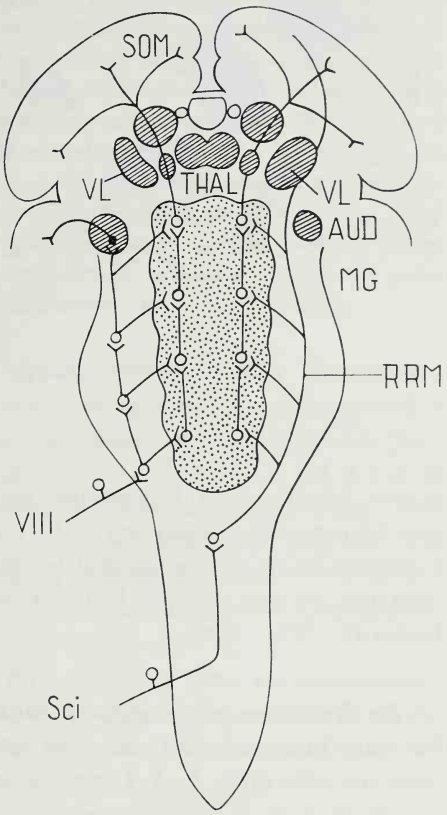


Fig. 118.

Sci, Nerf sciatique; *RRM*, Ruban de Reil médian; *RRL*, Ruban de Reil latéral; *VL*, Noyau ventral postérieur; *MG*, genouillé médian; *SOM*, Aire somesthésique primaire; *AUD*, Aire auditive primaire; *En gris*, Système activateur ascendant; *En strié*, Noyaux thalamiques (d'après French et coll.).

Le système inhibiteur descendant (*Fig.* 119). — 1° **Les neurones** sont situés dans la région ventrale et médiane du bulbe et dans une région qui ne dépasse pas en hauteur le sillon bulbo-protubérantiel. Les axones descendent dans les cordons latéraux et antérieurs de la moelle. Le contrôle de l'activité spinale se fait par action sur les interneurones de la substance grise (Magoun et Rhines 1946).

Contrôle du système inhibiteur descendant. — Cérébral : vient d'une région localisée du néo-cortex individualisée par Mac Culloch, Graf et Magoun (1945). Certains relais de cette voie (noyau caudé et putamen) sont connus, mais les autres restent hypothétiques.

— cérébelleux : l'origine du système inhibiteur cérébelleux siège dans le cortex antérieur et paramédian de cet organe et les noyaux du toit.

— sino-carotidien : la distension du sinus est capable d'inhiber la motricité spinale en activant le système réticulé inhibiteur (*Fig.* 87 et 88).

A côté de ce système inhibiteur dont les origines corticales ou cérébelleuses sont localisées et dont l'action se fait sentir sur la formation inhibitrice bulbaire, il est bon de parler de l'existence (Hugelin et Bonvallet) d'une **Formation bilatérale, diffuse dans le néo-cortex** dont les voies descendantes sont extrapyramidales. Elles empruntent cependant la capsule interne mais quittent les fibres cortico-motrices pyramidales au pied du pédoncule pour « envahir » l'aire

hypothalamique latérale et aborder le tegmentum diencéphalique postérieur sur sa face dorsale.

Il s'agit donc d'un système cortico-réticulaire inhibiteur, véritable rétro-

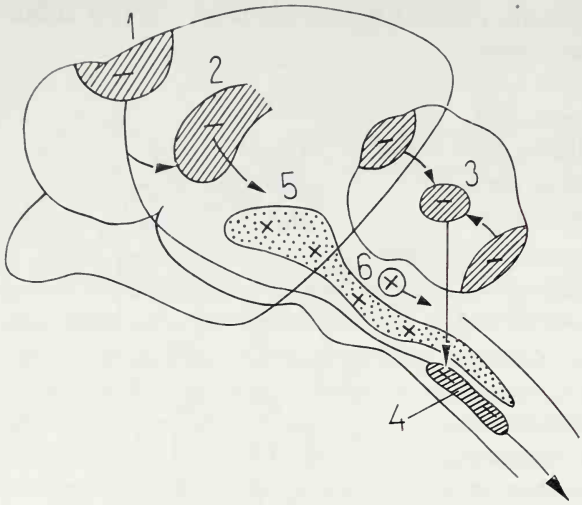


FIG. 119.

Le signe +, éléments facilitateurs; *Le signe* —, éléments inhibiteurs; *Voies* — 1, cortico-bulbaires; 2, caudalospinales; 3, cerebello-réticulaires; 4, Réticulo-spinales; Voies +; 5, Reticulo-spinales; 6, Vesticulo-spinale (d'après LINDSLEY et coll.).

action négative sur le système activateur ascendant dont nous allons voir prochainement l'importance. Il n'agit sur la facilitation motrice que par l'intermédiaire de la formation réticulaire facilitatrice descendante, qu'il déprime, et non comme le précédent en agissant sur un système inhibiteur bulbaire (*Fig.* 120).

Le système descendant facilitateur. — Il se projette sur toute la hauteur du tronc cérébral et sur une partie du diencéphale. Son aire est calquée sur celle du S. A. A. Les voies descendantes sont légèrement plus en arrière

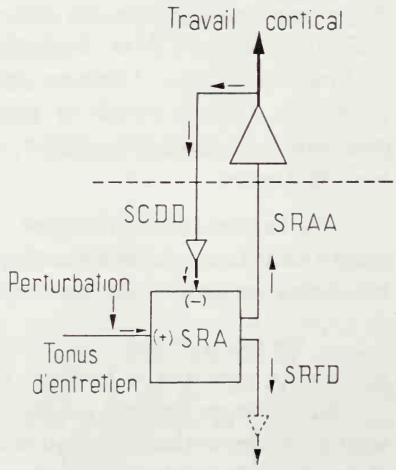


FIG. 120. — *Circuit d'asservissement réticulo-cortico-réticulaire* (suivant HUGELIN et BONVALLET).

SRA, système réticulé activateur; SRAA, système réticulé activateur ascendant; SRFD, système réticulé facilitateur descendant; SCDD, système cortical (diffus) désactivateur descendant.

La dimension des triangles traduit la grandeur de l'amplification au niveau des différentes structures, et l'épaisseur des traits, l'intensité des messages dans les différentes parties du circuit.

que les inhibitrices et se terminent au contact des interneurones médullaires.

Son *excitation* amplifie le réflexe monosynaptique et augmente les effets de l'excitation simultanée de l'aire corticale motrice.

Appendice. — **Rapports fonctionnels entre les différentes formations réticulées.** Huguelin défend la notion qu'il n'existe que deux systèmes réticulés, *l'un* activateur qui serait à la fois ascendant (vers le cortex) et descendant (vers la moelle). Il provoquerait donc simultanément l'activité corticale et la facilitation spinale. *L'autre* serait inhibiteur descendant et on en ignorerait encore la coordination exacte. L'activité du système inhibiteur cortical diffus, que cet auteur a décrit, serait mise en jeu par l'activation corticale même, résultant de l'excitation de la R. A. A. Mais la masse des systèmes interneuroniques corticaux étant bien supérieure à celle des systèmes interneuroniques situés au voisinage des motoneurones, il en résulterait que la rétroaction négative sur la réticulée facilitatrice descendante serait une véritable « régulation » de l'excitabilité des motoneurones alors que sur l'ascendante elle n'aboutit qu'à une « correction » de l'activité corticale. Il y aurait une amplification différente au niveau des appareils où les messages réticulaires ascendants ou descendants sont utilisés : amplification faible pour les motoneurones, forte pour le cortex. Ainsi s'expliquerait qu'à la suite d'une excitation réticulaire, la rétroaction négative sur ce système même ramènerait à son niveau de départ l'excitabilité des motoneurones alors que l'activation corticale serait ramenée seulement à un niveau proportionnel à l'intensité de la stimulation (Hugelin et Bonvallet).

Mécanisme physiologique du fonctionnement de la formation réticulaire. — La situation en dérivation sur les grandes voies sensorielles et motrices des formations réticulaires conduit à rappeler le *mécanisme du fonctionnement des circuits intermédiaires* étudié page 413. Tout ce qui a été dit alors peut s'appliquer intégralement ici. *Facilitation*, *inhibition*, *recrutement*, sont les caractéristiques fonctionnelles de ce système cellulaire réticulé. On comprend que son rôle essentiel soit de prolonger la répercussion d'un stimulus au sein du système nerveux et d'aboutir au maintien de la « *vigilance* ».

Système thalamique diffus (S. T. D.). — C'est avec lui vraisemblablement que prendrait contact la deuxième voie thalamique de la S. R. A. A. La situation de ce système en dérivation sur les voies sensitives sensorielles est du même type que pour la réticulée.

On ne sait encore si le S. T. D. est un système antagoniste de la S. R. A. A., ce dernier étant à l'origine du maintien de l'état de veille, le premier de l'état hypnique (Hess), ou si le S. T. D. est un système passif subissant l'action de la R. A. A., son effet inhibiteur cortical n'apparaissant qu'après inhibition de la R. A. A.

MISE EN JEU DE L'ACTIVITÉ RÉTICULAIRE

La S. R., privée de ses afférences auditives, somesthésiques, exteroceptives et végétatives, conserve encore une activité électrique autonome (Dell et coll.). Mais une double influence est nécessaire pour maintenir l'état de veille.

L'influence trigéminale. — En effet, l'influence des afférentes de la sensibilité périphérique (supprimée par la section médullaire au niveau de C_1) ne modifie pas la conscience. Mais la section au niveau des tubercules quadrijumeaux entraîne la somnolence. La portion rostrale de la réticulaire est donc insuffisante à assurer l'état vigile. La suppression des voies olfactives et visuelles, par ailleurs, ne modifie pas l'état fonctionnel de « l'encéphale

isolé » non plus que des voies vestibulo-acoustiques. Mais la gassérectomie bilatérale provoque le sommeil.

L'influence humorale. — ADRÉNALINE. — Dell, Bonvallet, Hugelin et Hiebel ont montré que la durée de l'activation corticale due à l'excitation du bout central du sciatique du chat curarisé est fonction de l'intensité de la réponse sympathique. Après transection bulbaire, l'activation, plus tardive parce que transmise par voie humorale, existe autant que dure l'hypertension. Il en est de même de l'injection de l'adrénaline.

— CO_2. — La R. A. A. est également sensible à la teneur du sang en CO_2. Par contre, il semble que *l'hypocapnie*, comme la chloralose, déprime électivement le tonus cortical et qu'alors, libérée de la rétroaction négative d'origine corticale (Hugelin et Bonvallet), l'excitation réticulaire devient prédominante, ce qui explique la facilitation des réflexes tendineux au cours de l'hypocapnie.

RAPPORTS AVEC LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

Nous avons déjà envisagé (p. 384) le rôle de la formation réticulaire sur la libération d'adrénaline par la médullo surrénale. L'excitation de la formation réticulaire provoque une augmentation de la pression artérielle, une augmentation de l'activité ventilatoire. Mais la distension du sinus carotidien entraîne une hypotension et une activation du système inhibiteur. Nous avons vu que la représentation cybernétique permettait de voir là un système limitatif d'un feed-back positif (excitation réticulaire → libération d'adrénaline → excitation réticulaire) favorable à l'action sur l'environnement tant que la cause activatrice persiste, mais dangereuse du point de vue vasculaire et métabolique si elle n'était pas limitée.

INFLUENCES PHARMACODYNAMIQUES

— Les anesthésiques dépriment les formations réticulaires, activatrices et inhibitrices. Nous renvoyons à l'étude que nous avons faite de l'action anesthésique sur les synapses (p. 422).

— Les amines sympathomimétiques sont excitantes.

— La chlorpromazine l'inhibe par son action directe et par son action adrénalinolytique indirecte.

— Les drogues cholinergiques stimulent la réticulée activatrice.

— La scopolamine, la diéthazine, dépriment l'action tonique de la réticulée facilitatrice descendante, ce qui explique en partie leur action dans les syndromes de rigidité extrapyramidale.

I. — LES SOURCES D'INFORMATIONS SPÉCIFIQUES

Leur physiologie étant longuement traitée dans des ouvrages spécialisés, nous n'en retiendrons ici que l'essentiel nécessaire à l'intégration du rôle de ces informations en physiologie générale.

LA VISION

L'appareil visuel est constitué par les yeux, l'ensemble des mécanismes nerveux qui permettent à l'écorce cérébrale d'analyser les images fournies, un système de muscles moteurs des globes oculaires et un système de protection (paupières et appareil lacrymal).

— La lumière pénètre dans l'œil à travers un diaphragme à ouverture variable : l'*iris*, puis elle traverse une lentille biconvexe, le *cristallin* à convexité variable qui assure la formation des images sur la rétine. C'est possible grâce aux variations de courbure de la lentille cristallinienne.

— La rétine enregistre les images; les fibres nerveuses qui en partent suivent un trajet complexe pour atteindre les zones corticales spécialisées. Sur leur trajet, ces voies entrent en relation avec les noyaux d'origine des neurones moteurs se rendant aux muscles moteurs du globe oculaire, de l'iris et du cristallin. Nous décrirons donc :

— Les mécanismes mis en jeu pour aboutir à la formation de l'image sur la rétine.

— Les mécanismes de la perception lumineuse.

— Les mécanismes de mobilisation du globe oculaire.

a) ***Formation des images.***

Les rayons lumineux, en traversant les différents milieux oculaires (cornée, humeur aqueuse, cristallin, humeur vitrée), subissent plusieurs réfractions avant de converger vers la rétine.

On considère que les rayons émis par un objet situé à six mètres de l'œil sont parallèles en l'atteignant. Il n'est pas besoin d'accommodation pour qu'une image nette se forme alors sur la rétine.

Accommodation. — Les objets en se rapprochant de l'œil devraient être de moins en moins perceptibles car leur image devrait se former en arrière de la rétine, du fait que les rayons émis par eux ne sont plus parallèles en pénétrant dans l'œil. Comme la rétine ne peut reculer, il faut que le *cristallin* augmente son pouvoir de convergence. C'est l'accommodation à la distance, acte réflexe rendu possible par la déformation du cristallin. Celle-ci résulte de la contraction du *muscle ciliaire*, muscle constitué par des fibres lisses. Les unes, disposées circulairement, augmentant la convexité de la face antérieure du cristallin, et exagèrent son pouvoir de convergence et permettent la vision de près. Les autres, disposées radiairement, diminuent la convexité de la face antérieure en se contractant et permettent la vision de loin.

La distance minima compatible avec une image rétinienne nette est

appelée « punctum proximum » et dépend surtout de l'élasticité du cristallin et de sa capsule qui diminue avec l'âge (presbytie).

Le punctum remotum est la distance minimum ne nécessitant pas d'accommodation, qui s'exercera donc entre punctum remotum et proximum.

Chez le myope, l'image à rayons parallèles se forme en avant de la rétine et ses milieux oculaires sont trop convergents. Le punctum proximum se rapproche de l'œil.

Chez l'hypermétrope, les rayons parallèles se forment en arrière de la rétine, les milieux réfringents de l'œil sont insuffisamment convergents. Le punctum proximum est éloigné.

Le cristallin n'étant pas vasculaire et sa nutrition s'opérant par diffusion, les troubles du métabolisme de ses fibres avec diminution des oxydations et de la production de CO_2 s'accompagnent parfois de la précipitation de sels calcaires, aboutissant à l'opacification de l'organe, appelée « cataracte ».

Mécanisme nerveux de l'accommodation. — Les muscles ciliaires sont innervés par l'intermédiaire de la troisième paire crânienne. Les noyaux sont situés près de la ligne médiane au-dessous de ceux des pupilles. Du fait de l'étroite connection entre les deux côtés, on ne peut accommoder chaque œil séparément. De ces noyaux, les fibres cheminent avec le reste du IIIe jusqu'à la cavité orbitaire où elles font relais avec les cellules du ganglion ciliaire, d'où naissent les nerfs ciliaires.

Le centre cortical relié aux noyaux de l'accommodation n'est pas encore très bien précisé. Il siège vraisemblablement dans le cortex occipital, mais il doit exister des connexions avec d'autres régions du cerveau.

Le diaphragme : l'iris. — Comprend trois couches :

— L'une, *externe épithéliale*, fait suite à la face postérieure de la cornée.

— Une *couche moyenne*, conjonctive, avec de fines fibres musculaires, des cellules pigmentaires, vaisseaux et nerfs.

— Une *interne pigmentée*. Les fibres musculaires sont disposées en une couche postérieure radiaire et une antérieure, circulaire.

La contraction de la pupille :

— diminue la quantité de lumière pénétrant dans l'œil, d'où meilleure image, car les rayons marginaux subissent de plus grandes erreurs de réfraction.

La pupille dilatée est dite en *mydriase*, rétrécie, en *myosis*. La mydriase est produite par la contraction des fibres radiées, le myosis par celle des circulaires.

Innervation de l'iris. — L'excitation du parasympathique par le moteur oculaire commun provoque le myosis. Celle de l'orthosympathique par le cervical, produit la mydriase.

Le myosis surviendra :

— par excitation du III ou de ses noyaux, ou section des fibres oculaires du sympathique,

— par la lumière. Ce myosis est le réflexe d'accommodation à la lumière. Ce réflexe prend son origine dans la rétine, sa voie afférente est le nerf optique.

La voie efférente, le moteur oculaire commun. Le centre dans le mésencéphale, dans le noyau d'origine du III.

La mydriase réflexe, en réponse à une diminution de l'éclairement, dont la voie efférente est le ε cervical, a son centre dans la moelle dorsale.

Alors que le réflexe du cristallin et de la pupille à la distance nécessite l'intervention du cortex, celui de l'accommodation à la lumière se forme au niveau des centres sous-corticaux.

L'iris des batraciens, reptiles et oiseaux, réagit directement à l'excitation lumineuse, même séparé de toute connexion nerveuse.

— Par la diminution de la distance de l'objet regardé. Quand ce réflexe, moins puissant que celui à la lumière, persiste alors que le précédent a disparu (signe d'Argyll-Robertson) on doit penser à des lésions syphilitiques des tubercules quadrijumeaux.

En effet, les voies afférentes du réflexe pupillaire à la distance ne passent pas par les tubercules quadrijumeaux comme le font celles du réflexe à la lumière et gagnant directement l'écorce cérébrale.

— L'excitation d'un œil fait se contracter les deux pupilles (réflexe consensuel) en raison de la décussation partielle des fibres des nerfs optiques.

— Le myosis est normal pendant le sommeil.

— Les vagomimétiques (ésérine, pilocarpine) favorisent le myosis. Les vagolytiques (atropine), la mydriase.

Les sympathomimétiques favorisent la mydriase (adrénaline) ainsi que les émotions. Les sympatholytiques (ergotamine), le myosis.

La morphine excitant le noyau du III provoque un myosis.

Une douleur violente provoque le myosis.

Toute souffrance centrale grave (anoxie, intoxication, anesthésie trop profonde) s'accompagne de mydriase.

b) ***Réception des images.***

La rétine. — C'est une membrane mince qui tapisse la face interne du globe oculaire et sur laquelle se forment les images, c'est un véritable prolongement du système nerveux. Elle se comporte comme un récepteur, bien que dérivant embryologiquement du S. N. C.

Elle se trouve à l'intérieur de la choroïde, membrane très vasculaire. Sa face interne est au contact du corps vitré.

Sa structure est surtout complexe du pôle postérieur de l'œil à l'ora serrata qui correspond à l'équateur de l'œil. En avant elle est réduite à une couche pigmentaire et un épithélium cylindrique.

En face de la pupille, la rétine présente la « tache jaune » et au centre la « fovea centralis » ou macula. Le nerf optique, après avoir traversé la sclérotique et la choroïde, traverse aussi la rétine et se répand en avant d'elle excepté au niveau de la fovea centralis. Le nerf optique pénètre la rétine un peu en dedans de la fovea, au niveau de la « papille » où ses fibres s'étalent. Au centre de celle-ci apparaît l'artère centrale et la veine.

La rétine représente l'étage de réception et le début de celui de la transmission. D'une façon simplifiée, on peut distinguer dans sa constitution trois couches successives d'éléments cellulaires différents.

— Les cellules sensorielles (cônes et bâtonnets), possèdent un corps cellulaire pourvu de deux prolongements : l'un dirigé vers la choroïde, orienté donc vers l'arrière, prolongement externe, entre en contact avec les cellules de la couche pigmentaire, chargées d'un pigment mélanique (fuchsine) qui élaborent le pigment de la partie externe des bâtonnets (pourpre rétinien ou rhodopsine). Les cellules pigmentaires forment donc la couche la plus externe de la rétine.

— L'autre dirigé vers l'avant, vers l'intérieur de l'œil, entre en contact avec les neurones intermédiaires de la deuxième couche.

— Le deuxième neurone, bipolaire, court, transmet l'excitation au troisième neurone.

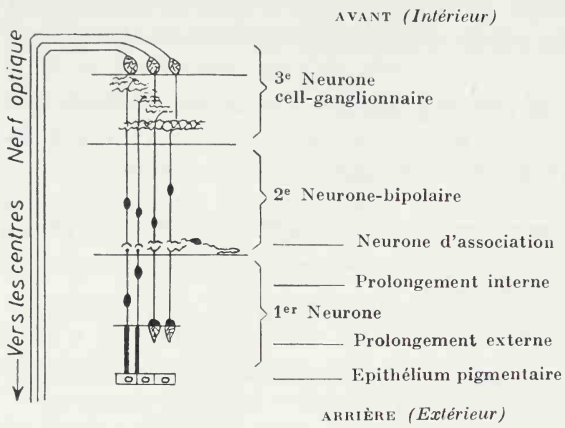


FIG. 121.

— Le troisième neurone, multipolaire, représente l'origine du nerf optique. Tous les axones de ces cellules se rejoignent sur la surface antérieure de la rétine, au niveau du pôle postérieur de l'œil, et donnent naissance au nerf optique qui traverse alors rétine, choroïde, et sclérotique, pour rejoindre le cerveau. La papille ne contient ni cônes ni bâtonnets. C'est la tache aveugle.

A la périphérie il n'existe que des bâtonnets, le nombre de cônes augmente en se rapprochant de la fovea qui ne contient plus qu'eux. La fovea ne contient pas de vaisseaux.

Il existe enfin des neurones d'association entre les neurones bipolaires et entre les neurones multipolaires (*Fig.* 121).

Action de la lumière sur la rétine. — MODIFICATIONS DE STRUCTURE. — Le pigment de la couche pigmentaire se déplace vers les interstices entre cônes et bâtonnets. Ce déplacement paraît dû à des influx nerveux d'origine encéphalique conduits par des fibres centrifuges (rétino-motrices).

— MODIFICATIONS PHYSIQUES. — Il apparaît dans l'œil un courant électrique qu'il est possible d'enregistrer avec une électrode cornéenne, l'autre sur une région indifférente. Sous l'action de la lumière, le globe devient électronégatif (électro-rétinogramme).

— VARIATIONS CHIMIQUES. — La rétine a tendance à devenir plus acide. La rhodopsine qui s'accumule dans le segment externe des bâtonnets durant l'obscurité se décolore à la lumière. La rhodopsine est un dérivé de la vitamine A. La lumière provoquerait un dédoublement de la pourpre rétinienne en un pigment jaune (rétinène) et une protéine. Quand la vitamine A est présente dans la rétine, la protéine peut se combiner au rétinène pour donner la rhodopsine (Wald).

La fuchsine, pigment de la couche pigmentaire, ne paraît pas avoir d'autre rôle que d'absorber la lumière et d'éviter sa diffusion en dehors des éléments rétiniens.

Rôle des bâtonnets. — La carence en vitamine A gêne la vision crépusculaire (héméralopie). Les bâtonnets paraissent donc régir la vision en intensité lumineuse faible. Leur excitation dure tant que la lumière arrive.

En lumière crue, la vision plus précise obtenue par les cônes rend inutile le concours des bâtonnets, dont le pourpre est d'ailleurs détruit par une lumière intense. Si l'on diminue alors brusquement l'intensité lumineuse, le pourpre étant épuisé on constate le phénomène d'éblouissement. La carence en vitamine A, qui ralentit la resynthèse de la rhodopsine, prolonge anormalement la durée de l'éblouissement.

Rôle des cônes. — La fovea ne contient qu'eux. La lumière faible y est mal appréciée, mais la couleur y est perceptible. Un seul cône est en connexion avec une seule cellule ganglionnaire, d'où la grande précision de leurs informations. Mais une telle distinction entre cônes et bâtonnets ne peut être qu'une schématisation assez grossière, bien qu'utile.

c) ***Rapports entre stimulus et sensation.***

Pour percevoir une source lumineuse :

— elle doit persister pendant un certain temps.

— elle doit être suffisamment grande,

— elle doit être suffisamment intense,

— les rayons doivent avoir des longueurs d'ondes comprises entre certaines limites.

Ces valeurs variées sont appelées « seuils ».

La distribution des cônes (sensibilité colorée) et des bâtonnets (intensité lumineuse) n'étant pas uniforme, la sensibilité rétinienne variera suivant le point d'impact du rayon incident.

Seuil d'intensité lumineuse (sensibilité achromatique). — L'intensité de la source lumineuse peut varier dans de très grandes limites sans que cesse la sensibilité rétinienne. Mais cette sensibilité varie avec le degré de luminosité : la sensibilité est maxima quand l'œil est adapté à l'obscurité absolue.

L'étude de la sensibilité rétinienne exige pour chaque degré d'adaptation de connaître : l'énergie incidente et la durée de l'excitation.

L'énergie dépend de l'intensité de la lumière et de la surface rétinienne exposée. Si la taille de la source diminue, l'intensité doit augmenter pour continuer à atteindre le seuil de perception.

Les bâtonnets étant responsables de la perception des lumières à faible intensité, les seuils les plus bas sont situés en dehors de la macula, qui ne contient que des cônes.

Pour un œil adapté à l'obscurité, une luminosité peut devenir intolérable, qui ne le serait pas pour un œil adapté à la lumière solaire.

Seuil d'intensité pour la couleur. — Les longueurs d'ondes du spectre de la lumière visible sont comprises entre 0,4 μ et 0,8 μ. Le μ = 1 000 Angströms et l'Angström = $\frac{1}{10\,000\,000}$ millimètres.

Les limites absolues de visibilité sont 0,33 μ vers l'ultraviolet pour l'œil adapté à l'obscurité, 0,90 μ vers l'infrarouge avec une lumière suffisamment intense. Les limites habituelles sont 0,39 et 0,71. La zone jaune-vert (0,50 à 0,55) est la plus lumineuse pour l'œil normal, le seuil étant atteint pour des intensités minima.

Le ton d'une couleur dépend de la longueur d'onde.

La luminosité dépend de l'énergie mise en jeu.

La pureté dépend de la plus ou moins grande quantité de lumière blanche contenue dans le mélange.

Une radiation pure n'excite pas seulement son récepteur spécifique, mais aussi un peu ceux sensibles à d'autres longueurs d'onde. Si on supprime cette dernière excitation en regardant du rouge avant du vert par exemple, cette dernière sensation est plus pure.

Les objets sont perçus suivant la lumière qu'ils émettent ou reflètent.

9 % des hommes et 2 % des femmes sont incapables de reconnaître les couleurs. Ces sujets sont appelés « daltoniens », du nom du chimiste anglais John Dalton qui fit la première description du trouble. Il s'agit d'un caractère récessif lié au sexe. La dischromatopsie la plus fréquente est la cécité au rouge.

Mécanisme de la vision colorée. — Il existe environ 80 hypothèses explicatives. Aucune n'est pleinement satisfaisante. La plus logique paraît être celle de Young et Helmotz. Pour Young, il existe trois types différents de cônes dont chacun répond à une des trois couleurs fondamentales : rouge, verte et violette. Pour Helmotz, il existerait trois substances, chacune étant sensible à une des trois couleurs fondamentales. Leur désintégration sous l'influence de la couleur spécifique donnerait naissance à des produits excitant les cônes proportionnellement à la quantité libérée. Granit a montré que l'on voit apparaître dans le nerf optique des potentiels d'action différents pour les différentes couleurs fondamentales.

Acuité visuelle. — C'est la possibilité de distinguer les images de deux points très rapprochés. Si les milieux réfringents de l'œil sont normaux, l'acuité dépend de la rétine. Elle est maxima pour les images formées sur la fovea. L'angle formé par deux points doit dépasser une minute en général.

d) ***Phénomènes subjectifs.***

Ce sont les phénomènes visuels liés aux mécanismes physiologiques mis en jeu par l'excitant.

— Temps d'excitation latente. — C'est le temps écoulé entre la stimulation lumineuse et la sensation. Il est très bref.

— PERSISTANCE DES IMAGES RÉTINIENNES. — Quand le stimulus visuel cesse, la sensation persiste encore 20 à 30 m/s. Des images intermittentes peuvent ainsi donner une impression continue. La cinématographie est basée sur ce phénomène.

— IMAGE CONSÉCUTIVE. — Après qu'une action lumineuse sur la rétine a cessé d'agir, la région de la rétine où l'image a été perçue répond à une intensité moindre pour un stimulus identique. C'est, en quelque sorte, l'équivalent de la période réfractaire du nerf.

— CONTRASTES SUCCESSIFS. — Si l'on regarde un certain temps une surface rouge, puis une surface grise ou blanche, celle-ci paraît verte.

— CONTRASTES SIMULTANÉS. — Si deux objets ont des couleurs très proches, on les croit de la même couleur observés séparément, mais on fait la différence lorsqu'ils sont l'un à côté de l'autre.

e) *Voies et centres visuels.*

La voie optique. — Pour chaque œil on doit distinguer trois faisceaux nerveux :

— Un *faisceau maculaire* qui arrivé au chiasma se divise en deux contingents égaux; l'un, direct, continue son trajet dans la bandelette optique homolatérale; l'autre, croisé, suivra la voie symétrique.

— Un *faisceau temporal* qui par conséquent (du fait de l'inversion des images) conduit le champ visuel nasal en passant directement dans la bandelette optique homo-latérale.

— Un *faisceau nasal* qui se croise au niveau du chiasma pour cheminer dans la bandelette hétéro-latérale.

Chaque bandelette optique contient donc des fibres provenant de la macula des deux yeux, de la rétine temporale du même côté et nasale du côté opposé. (Cette disposition permet de comprendre les différentes variétés d'hémianopsies : suppression de la moitié du champ visuel des deux côtés). Ces fibres vont se terminer dans la couche optique (corps genouillé externe : centre visuel primaire et pour certains dans le pulvinar).

De là, un quatrième neurone conduit les impressions visuelles jusqu'au cortex (radiations optiques de Gratiollet) dans la région occipitale (*Fig.* 122).

A côté de cette voie qui conduit les impressions conscientes, existe une autre voie qui atteint le tubercule quadrijumeau antérieur où elles font relais avec un quatrième neurone dont l'axone gagne les noyaux moteurs des III, IV, V et VIe paires du même côté. Certains axones se croisent et vont dans le faisceau longitudinal postérieur s'articuler aux neurones moteurs du bulbe et de la moelle.

L'écorce visuelle appelée « area striata » est située sur les deux lèvres de la scissure calcarine.

Chaque côté reçoit les influx nés de la moitié de la rétine de chaque œil

du côté correspondant. L'écorce visuelle droite reçoit les influx de la moitié temporale de la rétine droite et de la moitié nasale de la gauche. Mais les radiations lumineuses atteignant la partie droite de chaque rétine provenant de la moitié gauche du champ visuel total (*Fig.* 122), la zone visuelle reçoit donc les impressions venant du côté opposé.

L'excitation de l'écorce visuelle produit des sensations optiques variées, celle des régions voisines des représentations complexes d'images, d'objets, etc.... L'area striata constituerait la zone terminale des sensations lumineuses,

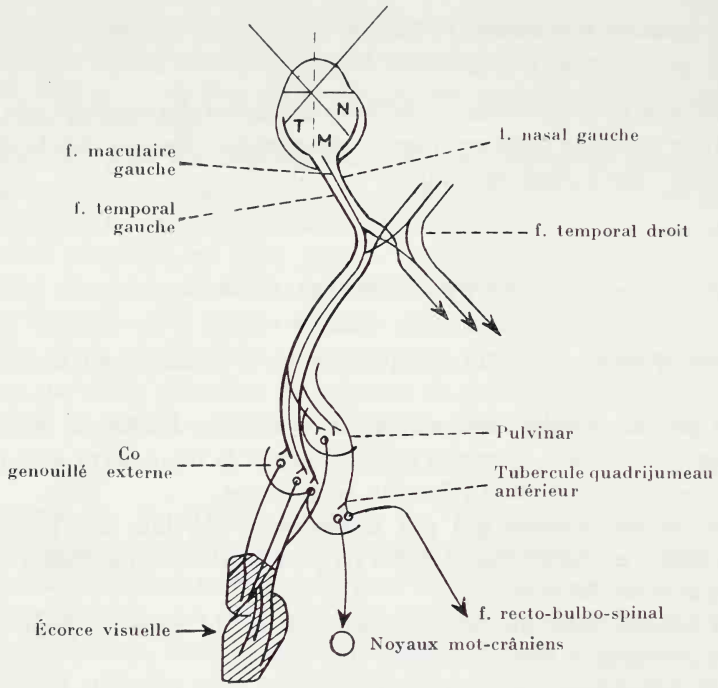


FIG. 122.

M, Macula; *T*, champ temporal; *N*, champ nasal (d'après COSSA).

les surfaces adjacentes joueraient un rôle prédominant dans la mécanisme psychique d'interprétation et d'associations d'images. La destruction de l'écorce visuelle produit chez l'homme une cécité totale.

b) *Mouvements du globe oculaire.*

Ils dépendent de six muscles striés : quatre droits et deux obliques. Les quatre droits sont fixés en arrière sur un tendon fibreux fixé autour du trou optique, en avant sur le globe. Le droit supérieur fait tourner l'œil vers le haut. Le droit inférieur vers le bas. Le droit externe vers l'extérieur, le droit interne vers l'intérieur. Quant au grand oblique il oriente l'œil vers le bas et en dehors, le petit oblique vers le haut et en dehors.

Ces muscles sont innervés par les III, IV et VIe paires crâniennes dont

les noyaux d'origine sont situés dans la substance grise du mésencéphale en avant et en dessous de l'aqueduc de Sylvius. La IIIe paire innerve, en fait, tous les muscles extrinsèques à l'exception de trois : la capsule de Tenon qui est innervée par le sympathique, le grand oblique innervé par la IVe paire et le droit externe qui est innervé par la VIe paire.

Ces noyaux reçoivent des fibres du faisceau pyramidal du côté opposé, qui apporte des influx corticaux, du faisceau longitudinal médian qui les unit au noyau vestibulaire, à la moelle, au noyau du facial, au faisceau tecto-bulbaire qui leur apporte des influx du tubercule quadrijumeau supérieur sous l'effet d'excitations rétiniennes ou de l'écorce visuelle.

Sherrington a montré que lorsqu'un muscle d'un côté se contracte, son antagoniste se relâche simultanément, ce qui permet le mouvement du globe avec un minimum d'énergie. C'est ce qu'on appelle « l'innervation réciproque ».

L'AUDITION

L'ouïe est le sens qui nous permet de percevoir les vibrations sonores. Celles-ci parviennent aux organes sensibles, généralement par l'air.

Anatomie.

Anatomiquement, l'oreille comprend trois parties solidaires et des voies nerveuses (*Fig.* 123).

— L'OREILLE EXTERNE composée du pavillon et du conduit auditif externe, dont l'armature cartilagineuse est recouverte par la peau. Le fond du conduit auditif externe est limité par une membrane translucide, le tympan.

— L'OREILLE MOYENNE est une petite cavité creusée dans le rocher appelée « caisse du tympan » et qui communique avec le pharynx par la trompe d'Eustache. La face profonde opposée au tympan est creusée de deux fenêtres (ovale et ronde) fermées par une membrane et qui mettent la caisse en rapport avec l'oreille interne. Entre la membrane tympanique et la fenêtre ovale, se trouve une chaîne d'osselets (marteau, enclume, os lenticulaire, étrier). Marteau et étrier sont mobilisés par deux petits muscles. La caisse du tympan communique enfin, en arrière, avec les cellules mastoïdiennes.

— L'OREILLE INTERNE est une cavité creusée dans le rocher, de forme compliquée, d'où son nom de « labyrinthe ». Cette cavité contient un sac membraneux de même forme, rempli d'endolymphe et séparé de la paroi osseuse par un espace contenant une périlymphe.

Morphologiquement le labyrinthe comprend : le limaçon, l'utricule et le saccule, les canaux semi-circulaires.

Les trois derniers forment le vestibule ou labyrinthe proprement dit. Le premier est seul un organe auditif (*Fig.* 124).

Le limaçon en effet est un tube spiralé dont le sac membraneux adhère à la

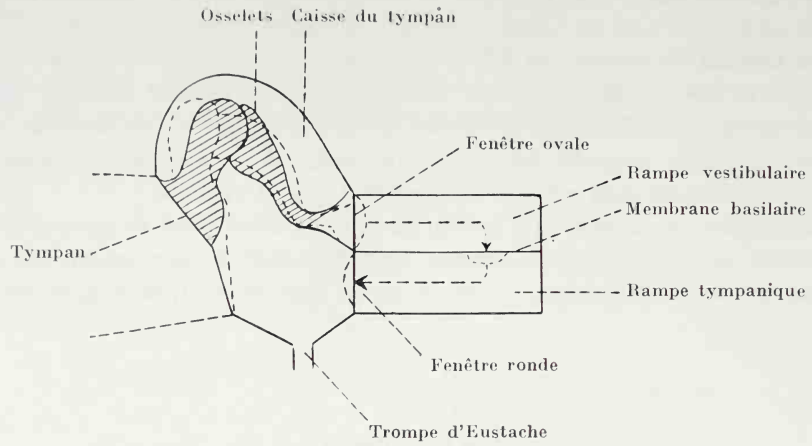


Fig. 123. — *Schéma de l'oreille moyenne et interne* (d'après B. A. Houssay).

paroi osseuse sur les côtés. La face supérieure flotte entre endo- et périlymphe. Quant à la paroi inférieure ou membrane basilaire, elle sert de support à de grosses cellules ou piliers de Corti qui entourent le tunnel de Corti. Dans ces cellules s'enchâssent les cellules sensorielles portant à leur partie supérieure

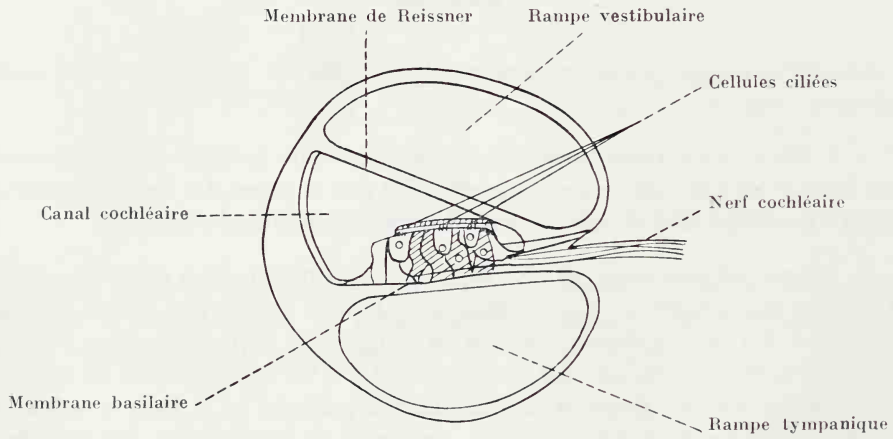


Fig. 124. — *Coupe transversale du Limaçon* (schématique).

des cils plongeant dans l'endolymphe. A la base des cellules sensorielles s'arborisent les fibres nerveuses auditives, origine du nerf cochléaire.

— La voie acoustique (*Fig.* 125) est constituée par un premier neurone dont le corps est situé dans le ganglion de Corti et dont les arborisations dendritiques se terminent sur les cellules sensorielles. Les axones forment la branche cochléaire du nerf auditif et pénètrent dans le tronc cérébral au niveau du

sillon bulbo-protubérantiel pour faire relais dans les noyaux dorsal et ventral de la VIIIe paire. De là, le deuxième neurone croise la ligne médiane et fait synapse dans la protubérance avec un troisième neurone qui remonte dans le tronc cérébral en constituant le ruban de Reil latéral jusqu'au corps genouillé interne, d'où un dernier neurone rejoint l'écorce dans la circonvolution temporale profonde.

Un certain nombre de fibres directes montent dans le ruban de Reil homo-latéral pour atteindre l'écorce du même côté.

Ces voies constituent la voie sensorielle acoustique consciente.

Une voie réflexe se termine dans les tubercules quadrijumeaux postérieurs d'où partent des faisceaux d'association multiples qui rejoignent ces tubercules aux noyaux des IIIe, IVe et VIe paires crâniennes et aux cellules des cornes antérieures de la moelle. On peut expliquer ainsi, à la suite d'une excitation auditive, l'apparition de mouvements réflexes de l'œil, de la face, de la tête et même du corps.

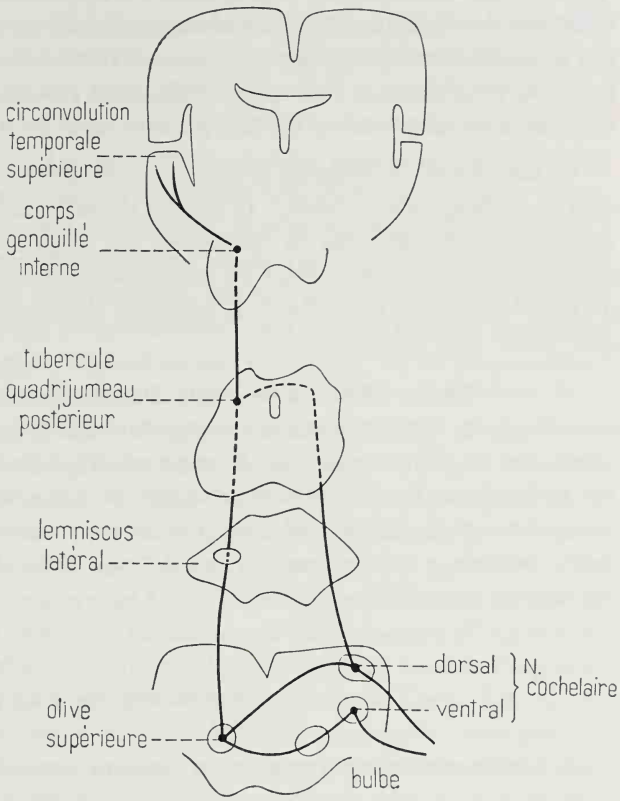


FIG. 125. — *La voie acoustique.*

La sensation auditive.

Les sons sont produits par des vibrations répétées, les bruits par des vibrations irrégulières.

Le ton dépend du nombre de vibrations par seconde.

L'intensité de l'amplitude des vibrations. Cette intensité est exprimée en « décibels » (db.), unité logarithmique égale à 1/10e de Bell. L'oreille humaine ne peut percevoir, dans cette expression logarithmique, plus de 120 db.

Le champ tonal (limites de fréquences perçues par l'oreille humaine) est situé entre 16 et 20 000 vibrations doubles par seconde (11 octaves). En musique on n'utilise que 7 octaves et la voix humaine varie entre 300 et 3 000. Les animaux n'ont pas le même champ tonal que l'homme. La chauve-souris

émet en volant des cris ultrasoniques, inaudibles pour nous, mais qui audibles pour elle, orientent son vol nocturne en se réfléchissant sur les objets ou parois.

L'intensité minima perceptible varie avec le ton. Les seuils de perception s'élèvent de chaque côté d'un champ réparti entre 2 000 et 5 000 vibrations par seconde et exigent aux extrêmes une intensité très grande. Le seuil dépassé pour un ton donné, si l'intensité croît, il en résulte une douleur aux fréquences élevées, une impression de mal de mer aux fréquences basses.

Le timbre est la qualité d'un son qui nous permet d'en reconnaître la source (violon, piano, voix). Il résulte de la combinaison au ton fondamental (constitué d'ondes dont la fréquence est la plus faible et l'intensité la plus grande) d'harmoniques dont les périodes vibratoires sont des multiples entiers de celle du ton fondamental. L'intensité des harmoniques diminue à mesure que croît leur fréquence.

La consonance. Deux sons émis simultanément et dont les fréquences sont dans un rapport simple causent une sensation agréable. Ils sont harmonieux ou en consonance. Si le rapport n'est pas simple, il y a dissonance. Pour des sons de fréquences voisines et émis simultanément, la vibration résultante est la somme algébrique. Il en résulte des phénomènes d'interférence dits de « battement » car les deux sont alternativement en phase et opposition de phase.

c) *Le mécanisme de l'audition.*

L'oreille externe oriente les vibrations sonores vers le tympan et, grâce à ses poils et à leur sécrétion cireuse, réchauffe l'air et protège la membrane tympanique. Elle joue aussi un rôle de caisse de résonance.

L'oreille moyenne transforme les ondes sonores reçues par voie aérienne ou par les os du crâne en *mouvements* vibratoires du tympan et des osselets. Ceux-ci augmentent la force de ces vibrations tout en en diminuant l'amplitude.

La trompe d'Eustache permet le maintien d'une égalité de pression sur les deux faces du tympan qui demeure ainsi une membrane non tendue.

Les vibrations qui atteignent l'étrier et le meuvent sur la fenêtre ovale créent des différences de pression dans la périlymphe de l'oreille interne. Ces variations de pression parcourent le limaçon et reviennent sur la fenêtre ronde. Quand le tympan et les osselets sont détruits, seules les variations de pression dans la caisse du tympan influencent la fenêtre ronde et les variations de pression cheminent alors dans la périlymphe en sens inverse du cas précédent.

La transmission du son par voie osseuse se fait surtout directement à l'oreille interne.

On distingue deux types de *surdité : de transmission* par lésion de l'oreille externe et moyenne, *de réception* par lésion de l'oreille interne ou des voies auditives. On les distingue par les épreuves de Weber, Rinne, Schwabach, qui sont basées sur les altérations de sensibilité aux vibrations propagées par voie aérienne ou osseuse.

Les faits les plus complexes se passent au niveau de l'oreille interne.

— Comment les variations de pression liquidiennes excitent-elles les terminaisons nerveuses? — On pourrait penser que ces variations de pression excitent mécaniquement les cellules sensorielles qui les captent par l'intermédiaire de leurs cils et les transmettent aux terminaisons nerveuses. En 1930, Weber et Bray montrèrent que si l'on enregistre les variations de potentiel électrique en plaçant des électrodes sur le nerf acoustique d'un chat décérébré, on peut entendre dans un haut-parleur, à distance, les sons qui parviennent à l'oreille du chat. Les sons donnent donc naissance dans l'oreille à des phénomènes électriques de même fréquence. On crut d'abord qu'il s'agissait de potentiels d'action du nerf acoustique. Il n'en est rien. Ces potentiels d'action existent bien, mais constituent un autre phénomène. Ceux mis en évidence par Weber et Bray « courants microphoniques cochléaires » peuvent être recueillis non seulement sur le nerf auditif mais en plaçant des électrodes en des points où ils se propagent, fenêtre ronde, méninges. Ils ne disparaissent pas avec l'anesthésie et persistent jusqu'à 4 heures après la mort.

Il est certain qu'ils naissent dans l'organe de Corti. Il est certain aussi qu'ils se localisent suivant la fréquence des sons qui leur donnent naissance à des régions différentes du limaçon, ceux dus à des tons aigus près de sa base, ceux dus à des tons graves près du sommet. Des animaux soumis pendant plusieurs jours à des sons d'une intensité considérable présentent des localisations lésionnelles de l'organe de Corti différemment situées suivant la tonalité du son. L'opossum, sourd à sa naissance par absence d'organe de Corti, présente une sensibilité progressivement croissante aux sons de fréquence variable et correspondant à la croissance de son organe de Corti. La théorie ancienne d'Helmholtz (1863) est donc actuellement confirmée : chaque son, suivant sa fréquence, influence une région déterminée de la membrane basilaire.

Un autre phénomène est l'apparition de variations du potentiel électrique au niveau des fibres du nerf auditif à la suite d'une vibration sonore atteignant l'oreille interne. En cas de section du nerf auditif, alors que la dégénérescence par voie rétrograde supprime le support de la transmission des influx vers le cerveau, les courants microphoniques par contre persistent tant que les cellules ciliées restent intactes. Il faut capter les potentiels d'action du nerf auditif loin du limaçon pour éviter que ces potentiels ne soient cachés par les courants microphoniques.

Certains pensent que les courants microphoniques qui apparaissent 0,7 m/s avant les potentiels d'action du nerf auditif excitent les terminaisons nerveuses. D'autres que les cellules ciliées libèrent de l'acétylcholine, ce qui expliquerait la latence entre l'arrivée du son et l'apparition des potentiels d'action.

Il existe *un rapport* entre la fréquence des potentiels d'action du nerf auditif et celle du son jusqu'à 3 500 à 4 000 vibrations/secondes : chaque vibration correspond à une excitation nerveuse.

Mais jusqu'à 900 vibrations par seconde, toutes les fibres qui transmettent cette fréquence sont influencées : l'amplitude du potentiel d'action recueilli est maximum. Au-dessus de 900 vibrations la période réfractaire interdit à chaque fibre d'être influencée. Chaque fibre répondra à la moitié des stimulus

par seconde. Pour 900 stimulus/seconde par exemple, une fibre transmettra 450 stimulus, l'autre 450. A un moment donné, la moitié des fibres du nerf seront en activité et le potentiel recueilli aura une amplitude moitié moindre. Vers 1 800 vibrations par seconde, une fibre sur trois sera conductrice à un moment donné et l'amplitude sera réduite au tiers. A 2 700, au quart.

D'autre part, certaines fibres du nerf auditif sont spécialisées pour la conduction de certaines fréquences. Le nombre de fibres actives augmente avec l'intensité du son.

Le fait essentiel à considérer en définitive est que la discrimination entre la hauteur des sons résulte de ce que des fibres différentes sont mises en jeu, les zones de l'organe de Corti n'étant pas les mêmes, comme nous l'avons déjà signalé. Il existe même une distribution systématisée des fibres dans le tubercule quadrijumeau, le corps genouillé, et même la corticalité cérébrale, distribution correspondant à une localisation tonale.

L'appréciation du timbre, basée sur une richesse plus ou moins grande en harmoniques, repose en définitive sur une évaluation de fréquence.

L'ODORAT

Ce sens permet d'apprécier la teneur de l'air respiré en particules provenant d'un corps odorant. Ces particules, abandonnées par la substance odorante, viennent impressionner des cellules sensibles spécialisées dans ce but.

L'appareil olfactif est phylogénétiquement ancien, nous l'avons vu. Chez l'homme, chez les primates, ce sens est en régression; ils sont dits « microsmatiques » alors que la majorité des mammifères dont le sens olfactif est très développé sont des « macrosmatiques ».

Anatomie.

La zone de réception sensorielle est confinée à une petite partie de la muqueuse pituitaire. Au sommet des fosses nasales, à cheval sur la cloison et le cornet supérieur existe une muqueuse jaunâtre (zone pigmentaire) dont la partie centrale, large de un à deux centimètres environ, est sensible. Cette région contient les cellules olfactives ou cellules de Max Schultze. Ce sont des cellules bipolaires disséminées entre des cellules cylindriques de soutien.

Leur pôle périphérique est formé d'un cil vibratile. Leur pôle central par une fibre olfactive qui, traversant la lame criblée de l'ethmoïde gagne le bulbe olfactif où elle fait synapse avec une cellule multipolaire (cellule mitrale) contenue dans ce bulbe dont l'axone va prendre part à la constitution du nerf olfactif.

Les voies olfactives comprennent : le bulbe olfactif, véritable centre nerveux qui contient les cellules mitrales. Leur axone gagne directement le cortex sans faire relais dans le diencéphale comme le font les autres voies

sensitivo-sensorielles. Ces axones, pour parvenir au cortex, constituent les bandelettes olfactives : la racine externe se dirige vers la circonvolution sous-calleuse.

Les centres corticaux olfactifs proprement dits sont situés aux extrémités du lobe limbique, c'est-à-dire en bas et surtout à la partie antérieure de la circonvolution de l'hippocampe et en haut à l'extrémité antérieure du corps calleux (voir *Fig.* 126).

Il existe aussi des formations corticales d'association et de projection,

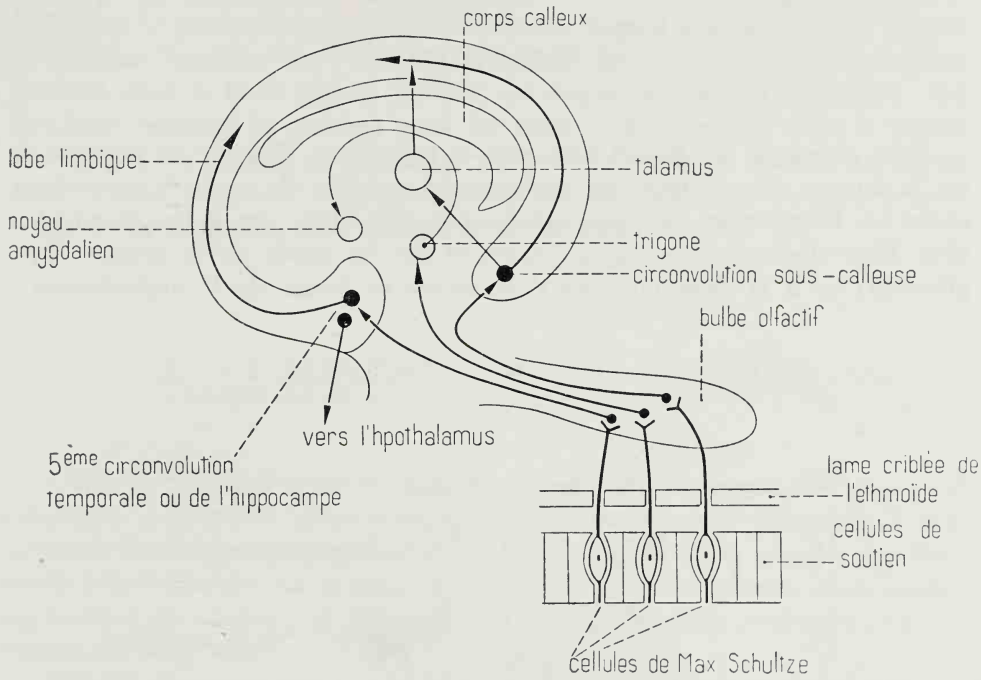


FIG. 126. — *Les centres corticaux.*

voies réflexes, qui sont constituées par des fibres commissurales interhémisphériques aboutissant soit à l'hypothalamus, soit à la couche optique, d'où elles entrent en relation avec les noyaux moteurs des nerfs crâniens.

b) ***Mécanisme des perceptions.***

Il faut qu'un courant aérien inspiratoire, qui ne passe pas directement dans la fossette, permette cependant la diffusion des particules odorantes jusqu'à elle. Le courant expiratoire peut amener des odeurs dans la fossette olfactive (au cours de la mastication permettant l'analyse olfactive des aliments).

La théorie physique invoque les vibrations moléculaires des particules odorantes à l'origine des influx nerveux olfactifs. Ces vibrations ébranleraient les cils olfactifs. Pour la théorie chimique plus généralement admise, les vapeurs

odorantes se combineraient au mucus de la muqueuse olfactive et c'est à la suite de réactions chimiques alors produites, que les cils seraient excités.

Comme pour les autres sens, il existe un seuil d'intensité (seuil de concentration) minimum pour qu'il y ait perception, un temps de latence assez long (en faveur du mécanisme chimique), une fatigue rapide.

Il existe des réflexes respiratoires (apnée) et digestifs (vomissements, nausées) à point de départ olfactif.

LE GOÛT

Sens chimique au même titre que le précédent, l'organe de perception est la langue. Sa surface est hérissée de papilles de quatre types dont seules les fongiformes et caliciformes sont gustatives, les autres étant tactiles. Elles siègent surtout à la pointe et sur les bords de la langue (fongiformes) et à la base où elles s'ordonnent en forme de V (caliciformes).

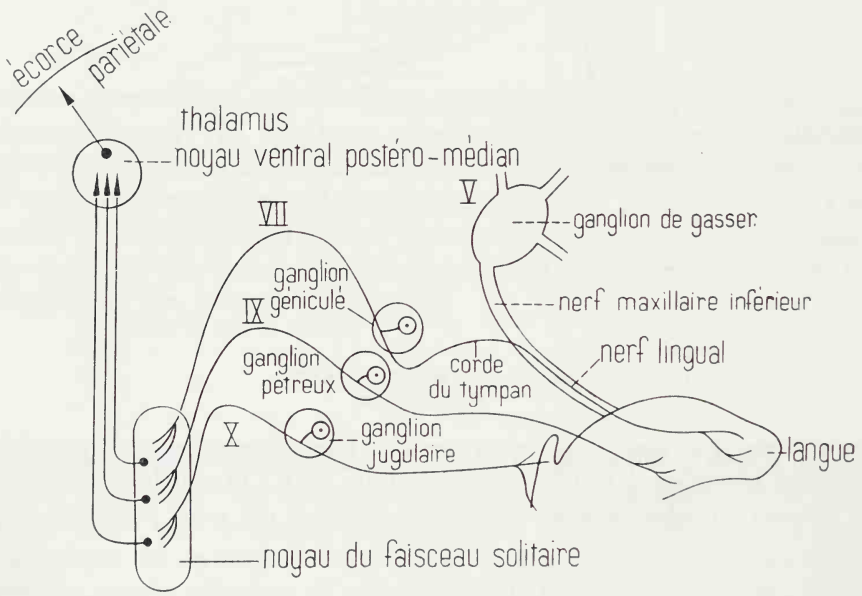


FIG. 127. — *La voix gustative.*

L'élément spécifique en est le bourgeon gustatif. Il est constitué de cellules ciliées (cils vers l'extérieur) enveloppées de cellules de soutien. Autour de la cellule ciliée s'épanouissent les terminaisons du neurone gustatif.

Il n'existe que quatre saveurs fondamentales : amer, acide, sucré, salé. Les pseudo-saveurs sont des sensations complexes où s'associent des sensations tactiles, thermiques, olfactives. Il ne semble pas qu'il y ait mélange des saveurs. On pense à l'existence de papilles spécialisées pour chacune d'elles. Les papilles du V lingual sont sensibles uniquement à l'amer, la pointe de la

langue au sucré et à l'acide. Les bords perçoivent le salé, l'acide et le sucré.

Pour qu'une substance soit sapide, il faut évidemment qu'elle soit soluble dans l'eau ou la salive. Que sa concentration soit suffisante (seuil gustatif). La température intervient, le chaud et le froid émoussant la sensation qui est optima entre 20 et 30°.

Le temps de réaction est long.

La voix gustative est complexe (*Fig.* 127).

La partie antérieure de la langue est innervée par le lingual, la postérieure par le glosso-pharyngien. Les fibres du lingual sont celles de la chorde du tympan (branche du VII). Le centre cellulaire du relais est le ganglion géniculé dont le bout central aboutit au noyau du faisceau solitaire. Un deuxième neurone se termine pour les deux voies d'origine dans le noyau central postéro-médian du thalamus. Le neurone terminal aboutit au cortex dans l'écorce pariétale. Une voie réflexe unit probablement les précédentes, à partir du thalamus, aux centres hypothalamiques.

J. — L'ÉLECTRO-ENCÉPHALOGRAPHIE

L'électro-encéphalographie consiste à inscrire graphiquement l'activité électrique du cerveau grâce à un appareil, l'électro-encéphalographe. L'inscription, électro-encéphalogramme (E. E. G.) s'obtient en plaçant des électrodes impolarisables sur la peau de la tête. Si elles sont placées directement au contact du cerveau, le résultat, plus précis mais fort semblable, est un électro-corticogramme.

Connue depuis Catton à la fin du siècle dernier, l'électro-encéphalographie ne prit un réel développement qu'avec Hans Berger en 1929.

Les électrodes peuvent être multiples et placées soit d'un seul côté, soit des deux côtés du crâne (enregistrement bipolaire). Si une seule électrode est crânienne, l'autre, large et périphérique (dite indifférente), l'enregistrement est unipolaire.

L'activité électrique recueillie après forte amplification est grossièrement divisible en ondes larges et lentes et en ondes fréquentes et courtes qui se superposent. Ces ondes sont le résultat d'un nombre considérable de petites ondes émises par chaque neurone cortical et qui peuvent fusionner synergiquement pour donner une onde plus ample (synchronisation). Au contraire, chaque neurone peut se décharger de façon asynchrone avec les autres (désynchronisation).

L'arrivée d'influx afférents au cortex provoque un train d'ondes qui se termine dans une aire corticale spécialisée avec l'organe sensoriel excité. Le monde environnant et nos propres sensations corporelles sont donc distribuées ainsi dans le temps et l'espace sous forme de variations de potentiels électriques qui expriment notre état de conscience et nous fournissent toutes

les informations nécessaires à notre comportement en retour. Quand un train d'influx sensoriels arrive au cortex, les ondes rythmées de base tendent à disparaître au niveau où ces influx atteignent le cortex. Inversement, la stimulation électrique du cortex provoque des ondes qui tendent à irradier dans son ensemble. Cette propagation s'étend de plus en plus avec la répétition de la stimulation, du fait de la facilitation d'autres neurones rendus plus excitables. Si deux centres d'excitation sont en compétition, le rythme régulier précédemment enregistré peut disparaître. Des formations inhibitrices peuvent également être mises en jeu et leur influence s'étendre largement dans tout le cortex.

Des traumatismes cérébraux graves ou des drogues convulsivantes peuvent aussi provoquer la naissance, à partir d'une région localisée, d'ondes se dispersant largement à travers l'écorce.

Électro-encéphalogramme normal. — Les ondes qui prédominent dans les aires visuelles et les lobes occipitaux, lorsque les yeux sont fermés, le sujet relaxé, au repos sensoriel, sont les ondes α de Berger. Elles ont une fréquence autour de 10 par seconde.

Adrian et Matthews les considèrent comme l'expression de l'activité spontanée, rythmique, de groupes neuroniques siégeant dans l'aire visuelle quand ils n'assument pas d'activité fonctionnelle spécifique. Ces ondes ont une amplitude de 20 à 50 microvolts (μ v).

Quand le sujet est soumis à une excitation extérieure ou qu'il ouvre les yeux, apparaissent les ondes β. Elles caractérisent la réaction d'arrêt (arousal). Elles s'obtiennent également par la stimulation de la réticulée ascendante activatrice. Ces ondes ont une fréquence de 15 à 60 par seconde et sont de faible amplitude (5 à 10 μ V).

Enfin, chez l'enfant ou chez l'adulte endormi profondément, apparaissent des ondes λ de fréquence plus lente (5 à 6 par seconde) et de haut voltage mais irrégulier (20 à 200 μ V).

A l'état pathologique. — Les variations observées sont encore fréquemment discutables et imprécises.

— On peut voir au repos un rythme dominant de fréquence inférieure à huit par seconde.

— Une instabilité du rythme de repos avec des bouffées d'ondes lentes, de fréquence inférieure à huit par seconde.

— Ou au contraire des bouffées d'ondes plus rapides de fréquence supérieure à 15 par seconde.

— Une asymétrie entre les deux hémisphères.

— L'absence de réaction d'arrêt aux excitations ou à l'attention.

— Les renseignements sont surtout utiles en clinique dans l'épilepsie, les tumeurs cérébrales et les traumatismes crâniens. Dans l'épilepsie, avant la crise on enregistre un tracé à fréquence élevée (30 par seconde) mais à forte amplitude. Au cours du petit mal, le couplage caractéristique d'une onde lente à haut voltage avec un crochet brutal, à la fréquence de trois par seconde (pointe-onde). Au cours des équivalents épileptiques, apparition des ondes δ.

L'étude E. E. G. du sommeil anesthésique (Schneider) fournit des renseignements utiles. Les ondes rapides disparaissent avec le sommeil profond normal ou anesthésique. Il ne persiste que des ondes lentes, à haut voltage. L'anesthésie profonde peut supprimer toute activité corticale.

Bibliographie.

Actualités neuro-physiologiques. — 1959. publiées sous la direction de A. M. Monnier, Masson et Cie, éd.

Adrénaline et noradrénaline. — 1958. *Colloque du C. N. R. S.*, 1 vol.

The central nervous system and bahavior. — 1959. 2e *conférence de la Josiah Macy, Jr. Foundation. New York*, N. Y. Madison Printing Company, Inc.

Electrophysiologie. — 1949. *Colloque international du C. N. R. S.*, Paris.

Elliott K. A. C., Page I. H. et Quastel J. H. — 1955. *Neurochemistry, The chemical dynamics of brain and nerve*, Thomas.

Feldberg W. — 1959. A physiological approach to the problem of general anesthesia and of loss of consciousness. *British Medical Journal*, 771-782.

Fessard A. — 1960. Vue d'ensemble sur les mécanismes d'inhibition centrale. *C. R. Soc. de Biol.* 154-1-5-10.

Fulton J. F. — 1943. *Physiology of the nervous system*, 2e éd. Oxford Univ. Press. London.

Grundfest H. — 1958. *Federation Proceedings*, 17, 1006-1018.

Magoun H. W. — 1954. *in Brain Mechanisms and consciousness*, Blackwell, Oxford.

Nerve impulse. — 1954. 5e *Conférence de Josiah Macy jr. Foundation New York*, N. Y. Corlies, Macy et Company, inc.

Rapports au *XX*e *Congrès International de Physiologie*, 1956, Bruxelles.

— Processus d'excitation et d'inhibition neuroniques (Fatt P., Feldberg W., Fessard A.).

— Genèse de la décharge sensorielle (Gray J. AB. Granit R., Paintal A. S.).

— Physiologie et pharmacologie de la formation réticulée du tronc cérébral (Moruzzi G., Dell P. et Bonvallet M., Bovet D. et Longo V. G.).

— Structure et fonctions du cerveau.

William Muir Manger, Khalil G. Wakim, Jesse L. Bollman. — 1959. *Chemical quantitation of epinephrine and norepinéphrine in plasma*, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.

CHAPITRE XII

RAPPORTS ENTRE L'INDIVIDU ET LE MILIEU

A. — TRANSMISSION DE L'EXCITATION DU NERF AU MUSCLE

Nous avons étudié, au chapitre consacré à la cellule, la physiologie du muscle strié. Il nous fallait attendre d'avoir étudié la transmission de l'influx entre les neurones, au niveau des synapses, pour entreprendre maintenant l'étude de la transmission entre nerf et muscle.

En effet, le processus d'excitation est transmis au muscle au niveau d'une région particulière : *la plaque motrice.* Là, l'axone après avoir traversé le sarcolemme, se divise en de nombreuses branches étalées sur les fibres musculaires. Il existe là une structure fonctionnelle identique à la synapse nerveuse. C'est la synapse neuro-musculaire qui possède également ce caractère d'*irréciprocité*, a savoir, qu'une excitation du nerf peut se transmettre au muscle, l'inverse étant impossible. L'influx n'est conduit que dans un sens.

Il est certain qu'il se passe à cette jonction neuro-musculaire des phénomènes particuliers si l'on en juge par la période de latence relativement considérable : 2 m/s pour le gastrocnémien de la grenouille, 0,8 m/s pour celui du chat. La théorie électrique suppose que le potentiel d'action du nerf dépolarise la membrane du muscle comme le fait un stimulus électrique. Sans doute la réduction du diamètre au niveau des divisions terminales du nerf ralentit-elle la conduction. L'étude physiologique de la synapse neuro-musculaire doit beaucoup à Claude Bernard qui montra que la curarisation d'un animal, tout en conservant intacte l'excitabilité du nerf et du muscle, supprimait la transmission de l'excitation du premier au second. Il mit une ligature à la base de la patte d'une grenouille en laissant le sciatique en dehors. Après curarisation de l'animal, l'excitation du sciatique était suivie de contraction du gastrocnémien que l'arrêt circulatoire avait protégé de l'intoxication curarique alors que de l'autre côté, dépourvu de ligature, elle restait sans réponse musculaire.

Lapicque soutient que le curare augmente la chronaxie du muscle, provoquant ainsi un hétérochronisme entre nerf et muscle, qui doivent avoir même chronaxie, pour que le muscle demeure excitable par excitation du nerf. La fatigue agirait comme la curarisation en élevant la chronaxie musculaire.

Malheureusement, on a pu montrer que de petites doses de curare peuvent bloquer le passage de l'influx sans provoquer d'hétérochronisme. La transmission neuro-musculaire peut se faire, même en cas d'hétérochronisme.

Il semble bien qu'il faille, comme pour la transmission interneuronale, différencier la membrane synaptique de la membrane commune du muscle.

Plus récemment, Dale et Feldberg ont montré que, au moment où l'influx parvenait à la terminaison de la fibre nerveuse, une substance chimique, l'acétylcholine, était libérée, qui était responsable de la transmission de l'influx du nerf au muscle. L'injection de faibles doses d'acétylcholine dans l'artère nourricière d'un muscle produit une contraction. L'acétylcholine est rapidement hydrolysée par la cholinestérase, dont il existe des quantités importantes, au niveau de la plaque motrice. L'ésérine protège l'acétylcholine de la destruction en inhibant la cholinestérase (voir p. 453). Elle renforce la réponse musculaire à l'excitation nerveuse. Le curare n'empêche pas la libération de l'acétylcholine, mais empêche son action vraisemblablement en entrant en compétition avec elle sur les protéines de la plaque motrice. Le potassium est libéré pendant l'excitation nerveuse et l'action de l'acétylcholine. Le curare empêche la libération du potassium sous l'action de l'acétylcholine.

Il est à constater que l'hypothèse de deux types de membranes, l'une électriquement excitable et kaliosensible, l'autre synaptique chimiquement excitable, paraît également applicable à la jonction neuro-musculaire.

B. — RÉGULATION DE LA POSTURE

Bien que des réflexes complexes puissent être menés à bien par la moelle, chez l'animal intact ceux-ci sont considérablement influencés par les centres supérieurs qui en facilitent certains, en suppriment d'autres, de façon à permettre la réalisation de réponses coordonnées de grande complexité.

L'exemple en est donné par les réflexes de posture qui, bien qu'opérés en définitive par les motoneurones médullaires, dépendent en fait entièrement des centres cérébraux.

Le tonus postural de la musculature est la conséquence d'un réflexe, qui a deux origines principales :

— Le *labyrinthe*,

— les *formations proprioceptives des muscles, tendons, articulations et de la peau.*

A. — LE LABYRINTHE

Comme au niveau du limaçon, les cavités osseuses contiennent un sac membraneux séparé de la paroi osseuse par la périlymphe et contenant l'endolymphe (voir p. 467). Les cavités sont constituées de deux parties :

— L'une formée de l'utricule et du saccule.

— L'autre par les canaux semi-circulaires.

Anatomie. — Dans le *saccule et l'utricule* se trouvent des organes récepteurs, les *macules*. A leur niveau se terminent les fibres de la branche vestibulaire de la VIIIe paire, dans les cellules ciliées. Une substance gélatineuse les recouvre. Elle contient des corps calcaires : les *otolithes*.

Les deux macules des deux utricules sont dans le même plan horizontal. Celles des saccules sont presque verticales mais inclinées cependant de telle façon que leur plan non parallèle forme un angle ouvert vers le bas. Dans les utricules, les otolithes sont verticaux, dans les saccules ils sont dirigés en dehors quand la tête est en position normale.

Le déplacement des otolithes, quand la tête bouge, excite les cellules ciliées des macules.

Les canaux semi-circulaires sont au nombre de trois :

a) L'externe à convexité externe, dont l'ampoule est antérieure et horizontale.

b) L'antéro-supérieur a son ampoule antérieure. Il est vertical.

c) Le postéro-inférieur a son ampoule dirigée en arrière, il est également vertical.

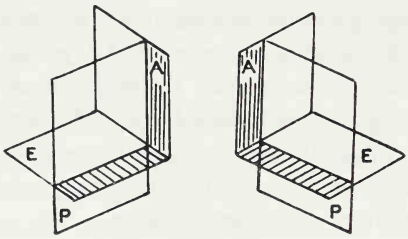


Fig. 128. — *Orientation des plans des canaux semi-circulaires.*

L'extrémité postérieure de *b*- est unie à l'extrémité antérieure de *c*-. Elles débouchent ensemble dans l'utricule.

Ainsi, ces canaux sont placés, dans trois plans, de telle sorte que chacun d'eux soit à angle droit avec les deux autres. Les deux horizontaux, de chaque côté, sont sur le même plan. Le postérieur d'un côté est parallèle à l'antérieur de l'autre (*Fig.* 128).

La partie antérieure de chacun de ces canaux est dilatée en ampoule dans laquelle viennent se terminer les branches du nerf vestibulaire au niveau d'un épithélium sensoriel spécial formant la crête acoustique. Ce sont des cellules ciliées, entre lesquelles se trouvent des cellules de soutien, recouvertes également d'une substance gélatineuse. Les canaux sont remplis d'endolymphe.

Voies et centres vestibulaires (*Fig.* 129). — Les fibres qui innervent les macules du saccule, utricule et les crêtes des canaux semi-circulaires viennent des cellules du ganglion de Scarpa (ganglion du nerf vestibulaire). Leurs prolongements axoniques pénètrent dans la protubérance et se divisent en une branche ascendante courte, une branche descendante longue qui se termine dans les noyaux vestibulaires. Ceux-ci sont au nombre de 4 :

— le principal, dorsal médian,
— l'inférieur ou spinal,
— le supérieur ou de Bechterew.
— le latéral ou de Deiters.

Quelques fibres ascendantes s'unissent à celles émanant du noyau de Deiters et ce contingent constitue le faisceau vestibulo-cérébelleux qui va au cervelet.

En dehors de ce faisceau, les noyaux vestibulaires émettent deux faisceaux :

— L'un, ascendant, fait partie du faisceau longitudinal postérieur et se termine dans les noyaux des nerfs oculo-moteurs (III, IV et V^e paires) du même côté et du côté opposé. C'est l'axe réflexe oculo-labyrinthique.

— L'autre, descendant, vestibulo-spinal se termine dans les neurones moteurs de la moelle, participant au tonus de posture. Il provient surtout du noyau de Deiters.

Ils envoient aussi des fibres au thalamus (noyau ventral postéro-latéral). La projection corticale est temporale. La strychnisation de l'écorce temporale produit des convulsions chez l'animal dont le labyrinthe est excité par la rotation.

Fonctions du labyrinthe. — On peut distinguer celles du vestibule et celles des canaux semi-circulaires. On peut l'étudier par l'extirpation ou la stimulation.

Extirpation unilatérale. — Produit des réactions asymétriques, du fait de l'absence d'excitation du labyrinthe supprimé :

— OCULAIRES : l'œil, du côté lésé, regarde en bas et en dehors, du côté opposé en haut et en dehors. Nystagmus dont le mouvement lent est dirigé du côté de la lésion,

— LA TÊTE : l'occiput s'incline vers le bas, du côté de la lésion,

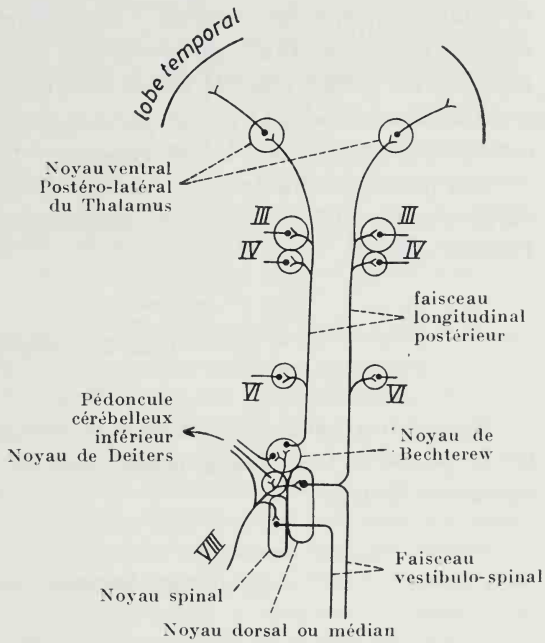


FIG. 129. — *Noyaux et voies vestibulaires* (d'après B. A. HOUSSAY).

— LE TONUS EXTENSEUR est diminué du côté de la lésion (flexion), exagéré du côté opposé (extension).

— MOUVEMENTS ANORMAUX : chute du côté de la lésion du fait de la diminution du tonus de posture. Le sujet en se redressant tourne sur lui-même.

Extirpation bilatérale. — Syndrome bilatéral : perte bilatérale du tonus extenseur. Le sujet ne reste debout que les jambes écartées. Ataxie prononcée.

Localisation des fonctions. — Globalement, on peut dire que les excitations provoquant des réactions *statiques* partent de l'*utricule*, des réactions *statocinétiques* des *canaux semi-circulaires*. Les premières sont déclenchées par la position, les secondes par l'accélération du mouvement.

Donc, les réflexes de posture (perte du tonus extenseur du côté lésé, exagération de l'autre) apparaissent après lésion de l'utricule unilatérale. La destruction du saccule ne supprime pas les réflexes labyrinthiques. L'utricule a donc le rôle le plus important.

La destruction des canaux semi-circulaires influe sur les réactions statocinétiques comme la rotation, qui ne s'accompagne plus de mouvement

compensateur. Les canaux horizontaux, normalement, répondent aux rotations dans le plan horizontal. Les verticaux, à la rotation dans leur propre plan. Quand le sujet tourne vers la droite, la tête tourne vers la gauche, le tonus extenseur augmente dans les membres droits et diminue à gauche....

Excitation des canaux semi-circulaires. — La stimulation calorique (test de Barany) est utilisée chez l'homme pour explorer la fonction vestibulaire. L'instillation d'eau chaude ou froide dans le conduit auditif externe provoque nystagmus, nausées et vertiges. Quand la tête est inclinée de 60°, le canal semi-circulaire externe est vertical. L'irrigation de l'oreille droite avec de l'eau chaude provoque alors un nystagmus horizontal vers la droite (mouvement rapide). Le même résultat est obtenu dans ce cas en irrigant l'oreille gauche avec de l'eau froide. On peut provoquer un nystagmus galvanique par application d'électrodes sur les mastoïdes.

On peut également exciter les c. s. c. par la rotation, qui provoque des variations de pression dans les ampoules des canaux, du fait de l'inertie de l'endolymphe.

B. — LES PROPRIOCEPTEURS

Nous avons étudié les organes sensoriels de la proprioception au chapitre XI B III p. 428 et les voies de conduction au chapitre XI D p. 433. Nous y renvoyons le lecteur.

C. — LE TONUS MUSCULAIRE

Nous avons étudié la physiologie du muscle strié au chapitre II F II p. 138).

Nous développerons ici la physiologie du *tonus musculaire* caractéristique de l'*unité motrice nerf-muscle.*

Un muscle au repos présente un état de tension légère qui disparaît avec le sommeil ou l'anesthésie profonde. C'est le tonus de repos mis en évidence :

— par la section transversale qui provoque une rétraction des segments musculaires vers leurs points d'insertion,

— la section des racines antérieures correspondantes au nerf moteur du muscle considéré,

— par l'enregistrement des potentiels d'action musculaire qui persistent, même au repos apparent.

MÉCANISME

L'activité tonique, comme l'activité statique ou cinétique, est toujours la conséquence d'une contraction myofibrillaire, dépendant de l'activité du système nerveux cérébrospinal.

De nombreux auteurs ont enregistré les potentiels d'action des fibres

musculaires en activité tonique. Ces potentiels sont lents (10 à 12 par seconde) et devraient aboutir à un tétanos imparfait. La contraction tonique uniforme résulte de l'*asynchronisme* contractile d'éléments fibrillaires voisins. L'absence de fatigue résulte ainsi de la faible fréquence des influx contractiles pour une fibre déterminée.

Les études récentes sur la pharmacologie des curares ont apporté des notions intéressantes. Vulpian en 1855 avait constaté que, au début de l'intoxication curarique, alors que les mouvements volontaires et réflexes sont déjà impossibles, l'excitation du nerf moteur provoque encore une contraction (paralysie de Vulpian). Bremer (1927) a montré que la disparition du tonus précède la disparition des contractions indirectes et réflexes (atonie de Bremer).

Bourguignon et Humbert ont distingué dans un même muscle *trois types de fibres musculaires :* des fibres rapides, des fibres de rapidité moyenne et des fibres lentes, dont l'aspect histologique et la structure chimique sont différents : les fibres rapides sont riches en phosphagène et pauvres en sarcoplasme, les lentes sont pauvres en phosphagène et riches en sarcoplasme. Les moyennes ont une composition intermédiaire. Ces auteurs pensent que les premières sont les agents de la contraction clonique, les dernières de la contraction tonique. Le curare à faibles doses toucherait les fibres lentes (tonus) sans influencer les fibres rapides.

On peut rapprocher de ces faits la notion ancienne de muscles rouges (cloniques) et blancs (toniques), les premiers étant surtout fléchisseurs, les seconds extenseurs (posturaux).

Signalons enfin les travaux de Delmas-Marsalet qui a pu, sur le biceps humain, séparer la contraction tonique de la clonique. Il obtient *la première* par des électrodes larges dans lesquelles il délivre un courant galvanique trapézoïdal de 20 à 30 milliampères, pendant trois à six secondes. *La seconde* par un autre circuit aboutissant au même muscle et fournissant par chocs faradiques espacés le maximum de la réponse clonique possible pendant le déroulement même de la réponse tonique. Il constate que tous les sommets des contractions cloniques (faradiques) sont à la même hauteur (loi des sommets) bien que leur départ varie suivant la hauteur de la réponse tonique. Donc, activité clonique + activité tonique = constante et représente le raccourcissement complet du muscle recrutant toutes ses fibres. La myofibrille paraît donc pouvoir répondre soit cloniquement, soit toniquement. Si l'une de ces activités recrute déjà toutes les fibres, l'autre ne recrute plus rien.

Il existe donc vraisemblablement, à l'état physiologique, une certaine spécialisation des myofibrilles pour l'activité tonique ou clonique (Bourguignon et Humbert) mais éventuellement la totalité des myofibrilles peut répondre soit cloniquement soit toniquement (Delmas-Marsalet).

a) ***Le réflexe myotatique.***

Décrit par Sherrington, c'est un arc réflexe proprioceptif à point de départ dans les organes sensoriels des muscles et tendons sous l'influence de l'étirement du muscle où ils se trouvent.

En effet, le tonus diminue après section des racines postérieures. Il est aboli par section des racines antérieures. La cocaïnisation du muscle diminue son tonus.

L'étirement d'un muscle en place par son tendon provoque une augmentation réflexe de son tonus. La nature réflexe de cette réaction est mise en évidence par sa sensibilité à l'inhibition : l'excitation simultanée d'un nerf cutané l'empêche, de même que l'étirement du muscle antagoniste.

Elle comprend deux temps : une réaction phasique et une réaction statique. La première élève le tonus musculaire, la seconde maintient l'élévation du tonus.

Le centre du réflexe est constitué par les neurones des cornes antérieures de la moelle. Mais puisque la section des racines *postérieures diminue* alors que celle des *antérieures abolit* le tonus musculaire, on peut en conclure que les afférences au neurone moteur viennent également des centres supérieurs. Ce sont en effet les faisceaux vestibulo et rubrospinal qui les conduisent vers la voie finale commune.

L'action des centres supérieurs peut être *facilitatrice* ou *inhibitrice*. Mais le réflexe myotatique persiste après section de la moelle, nous l'étudierons d'abord sur l'animal spinal.

L'animal spinal. — Immédiatement après section de la moelle on observe :

— une anesthésie complète,

— une paralysie.

Elles sont définitives et liées à la section des faisceaux ascendants et du faisceau pyramidal.

— Une hypotonie musculaire,

— une suppression des réflexes somatiques et viscéraux au-dessous du niveau de la lésion.

Les réflexes réapparaissent d'autant plus vite que l'animal est moins évolué. La période de choc dure quelques minutes chez les batraciens, quelques heures chez le chat et le chien, quelques semaines chez les primates. Chez l'homme, le rétablissement n'est jamais complet.

Les réflexes de flexion réapparaissent avant ceux de l'extension. La réaction phasique du réflexe myotatique réapparaît vite, la réaction statique tardivement. Les réflexes à retour le plus rapide sont ceux de défense à une excitation nociceptive.

La pression artérielle s'abaisse, l'évacuation du rectum et de la vessie est impossible montrant la participation végétative. Mais ces fonctions sont assez rapidement récupérées.

Des travaux récents, en particulier ceux de Ragnar Granit, ont précisé certains faits :

— Les fuseaux neuro-musculaires d'où partent les influx centripètes qui sont à l'origine du réflexe myotatique voient leur tonus contrôlé par un système de petites fibres γ dont les neurones médullaires sont sous le contrôle des centres supérieurs.

La cocaïnisation supprime l'activité des fibres les plus fines avant d'affecter celles de plus gros diamètre, telles que les fibres centripètes venant des fuseaux et les grosses fibres motrices destinées au muscle principal. Une cocaïnisation modérée supprime le réflexe myotatique par paralysie exclusive des fines fibres γ qui ne peuvent plus entretenir le tonus des fuseaux et en conséquence l'activité centripète.

— On apprécie mieux l'importance des circuits rétroactifs dits de Renshaw, dont le mécanisme est identique au niveau de la moelle, à celui rencontré dans les autres portions du névraxe. Les circuits de Renshaw contrôlent les motoneurones α dont ils limitent la fréquence de fonctionnement. Il en résulte, en cas d'excitation de ces cellules de Renshaw, des fluctuations de tension dans les muscles, par diminution du débit des influx qui leur parviennent.

Le tonus musculaire dépendant des motoneurones α, l'activité de ces derniers résulte de

deux systèmes antagonistes, normalement équilibrés, les motoneurones α pour les influx centripètes, les circuits de Renshaw pour les centrifuges (*Fig.* 130).

Finalement, après un temps variable *le syndrome paraplégique* est constitué :
— Abolition totale de la sensibilité au-dessous de la lésion,
— et de la motricité volontaire.
— Augmentation du tonus, les membres fixés en flexion.

Le choc spinal (1re période) est dû à la suppression du contrôle encéphalique.

Une section du névraxe au-dessus des noyaux vestibulaires ne provoque pas de choc. La destruction isolée de ceux-ci le provoque. Chez les primates,

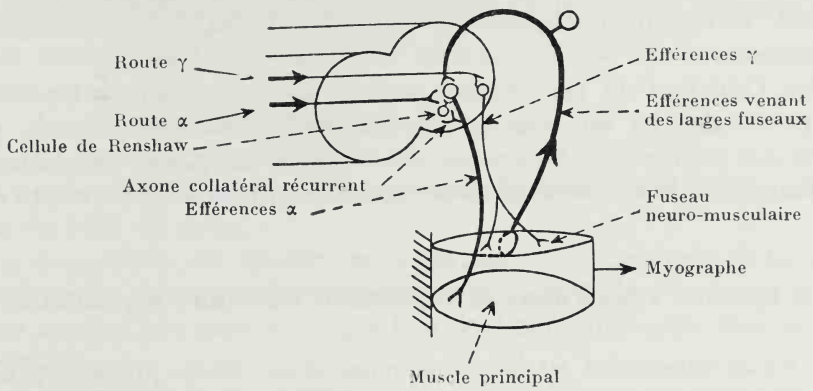


FIG. 130. — *Diagramme du circuit myotatique* (d'après GRANIT).

a destruction du faisceau pyramidal à son origine corticale le provoque encore plus sûrement.

Les centres supérieurs ont deux influences : inhibitrice et facilitatrice. Leur suppression s'accompagne d'un manque de facilitation et d'une libération des centres sous-jacents.

Dans une première phase l'absence de facilitation domine.

Dans une seconde phase c'est l'absence d'inhibition, d'où « réflexe en masse », l'excitation diffusant de façon désordonnée.

Syndrome de Brown-Séquardt. — Les conséquences de l'hémi-section de la moelle fut décrite par Brown-Séquardt en 1856. On observe :

— DU CÔTÉ DE LA LÉSION : — perte de la motricité volontaire (section du faisceau pyramidal),

— perte de la sensibilité profonde (section des cordons postérieurs).

Au début, dépression réflexe (carence de la facilitation d'origine encéphalique) ; secondairement, exagération des réflexes par carence de l'inhibition.

— DU CÔTÉ OPPOSÉ : — anesthésie superficielle (lésion du faisceau spino-thalamique). La sensibilité tactile est moins altérée que la sensibilité thermique et douloureuse.

— sensibilité proprioceptive, motilité volontaire et réflexe sont intacts.

b) *L'animal décérébré. Rigidité de décérébration.*

La section du névraxe entre les tubercules quadrijumeaux antérieurs et postérieurs provoque un tableau caractéristique : les quatre membres sont en extension rigide, ainsi que les muscles de la nuque projetant la tête en arrière.

Il semble s'agir d'une exagération du réflexe myotatique prenant naissance dans les propriocepteurs musculaires.

Magnus, en effectuant des coupes étagées du névraxe, constate que la rigidité n'apparaît que pour une section pratiquée en arrière du noyau rouge. Au-dessous de la décussation des faisceaux rubro-spinaux (décussation de Forel) la rigidité est limitée au côté homo-latéral si l'on pratique une hémi-section.

Mais l'ablation du lobe frontal produit de la rigidité. La lésion de la zone prémotrice en est responsable. La rigidité de décérébration paraît prendre son origine dans les noyaux vestibulaires, lorsque les centres moteurs médullaires sont libérés de l'influence inhibitrice du cortex et du noyau rouge.

c) *Résumé concernant la régulation du tonus musculaire.*

Le tonus musculaire est la conséquence d'un réflexe proprioceptif dont l'origine est labyrinthique et musculo-tendineuse.

Le réflexe myotatique le met en évidence. Essentiellement médullaire, il est *facilité* par les influx venant :

— des noyaux vestibulaires,

— de l'écorce motrice,

inhibé par des excitations venant :

— du cervelet,

— du noyau rouge,

— de l'écorce prémotrice.

— La suppression de la facilitation fait disparaître le tonus : choc spinal.

— La suppression de l'inhibition avec conservation de la facilitation aboutit à la rigidité de décérébration à prédominance sur les extenseurs.

— La suppression de l'inhibition et de la facilitation, après retour d'un nouvel équilibre médullaire, favorise les réflexes de flexion.

D. — LES RÉFLEXES DE POSTURE

Magnus les a classés en réflexes statiques et stato-kinétiques. Les réflexes statiques concernent le corps au repos. Ils maintiennent ou rétablissent la posture.

Les stato-kinétiques interviennent quand le corps est en mouvement.

a) Les réflexes statiques.

Suivant le même auteur, on distingue des *réflexes statiques locaux* qui mettent en jeu simultanément fléchisseurs et extenseurs, soit les agonistes et les antagonistes, contrairement à ce qui se passe dans les réflexes stato-kinétiques. Le résultat en est la mise en tension rigide d'un membre ou d'un segment de membre, capable de supporter le poids du corps ou du membre lui-même, car ceux-ci sont toujours soumis à une force qui est la *pesanteur*. Cet ensemble de réflexes constitue la « réaction positive de soutien » de Magnus. La « réaction négative de soutien » fait disparaître la réaction positive et permet au membre de répondre à la motilité volontaire.

Les réflexes statiques segmentaires sont illustrés par le réflexe d'extension croisée.

Les réflexes statiques généraux sont commandés par deux sources d'information principales :

— La tonicité des muscles cervicaux.

— La position du labyrinthe.

C'est pourquoi la *position de la tête* a une influence considérable sur la statique du reste du corps.

— La tonicité des muscles cervicaux, suivant la position de la tête, met en activité des réflexes posturaux dont l'origine réside dans les propriocepteurs de ces muscles eux-mêmes, ce que l'on peut constater après destruction des labyrinthes.

La rotation de la tête augmente le tonus extenseur des membres du côté vers lequel se tourne la mâchoire, diminue le tonus (flexion) du côté opposé. L'inclinaison latérale augmente le tonus extenseur homo-latéral, diminue celui du côté opposé. L'extension de la tête augmente le tonus des membres antérieurs, diminue celui des membres postérieurs. C'est l'inverse pour la flexion de la tête.

— Les réflexes d'origine labyrinthique peuvent s'observer en fixant le cou dans un plâtre ou après section des trois premières racines postérieures cervicales. Ils fournissent des réflexes de posture du même sens que les précédents, qui s'additionnent chez l'animal normal et dont nous avons étudié précédemment les voies.

Les réflexes compensateurs des yeux. — Les changements de position de la tête s'accompagnent de mouvements compensateurs des yeux qui tendent à empêcher la modification du champ visuel.

Résumé du mécanisme de régulation réflexe statique de la posture. — Puisque nous n'envisageons ici que les *réflexes statiques*, il s'agit d'une régulation *involontaire* purement réflexe. Le maintien de la posture (station debout chez l'homme) exige des actions musculaires complexes et coordonnées.

Les origines de ces réflexes, nous le savons maintenant, sont :

— Le réflexe myotatique dû à l'excitation des organes proprioceptifs, musculaires, articulaires et tendineux. Mais ces réflexes myotatiques seraient insuffisants.

— La pression des téguments sur le sol entraîne aussi des réflexes de contraction des extenseurs.

— Le labyrinthe intervient suivant les modalités et les voies précédemment envisagées.

— Les muscles de la nuque participent aux réflexes d'attitude et sont un des éléments, avec le labyrinthe, de l'importance de la position de la tête dans ces réflexes.

— Les impressions visuelles ont leur rôle, mais accessoire. Cependant, tout le monde connaît la difficulté éprouvée par le tabétique à maintenir son équilibre les yeux fermés.

Les centres sont médullaires évidemment, mais soumis à un contrôle supérieur, très complexe chez l'homme.

— Les noyaux vestibulaires sont à l'origine du contrôle facilitateur.

— Le noyau rouge, relais des fibres d'origine :

— corticale extrapyramidale,

— cérébelleuse,

— des corps striés

joue un rôle inhibiteur et l'on connaît son rôle également dans la rigidité de décérébration.

— Enfin, les formations réticulaires ont aussi un rôle facilitateur et inhibiteur suivant leur spécificité bien que ce rôle ne devienne prédominant que dans les réflexes stato-cinétiques.

b) ***Les réflexes stato-cinétiques.***

Ils sont provoqués par le mouvement :

— *Accélération ou diminution de la vitesse de déplacement.* — Quand on soulève un animal, il penche la tête et ramasse ses membres sous lui. Il réagit inversement si on le laisse tomber. Les yeux se déplacent en sens contraire du sens de rotation de la tête, puis retrouvent par un brusque mouvement leur orientation normale. C'est le nystagmus, qui peut être horizontal, vertical ou rotatoire suivant le plan dans lequel évolue le mouvement. Lorsque la rotation cesse, le nystagmus s'inverse de sens. Quand la position du corps change, certains propriocepteurs antérieurement excités ne le sont plus, d'autres le deviennent.

On comprend que l'activité stato-cinétique est toujours associée à une activité statique. « Le mouvement prolonge une attitude, s'y superpose, et se termine dans une attitude » (Favre et Rougier).

Les *muscles antagonistes* interviennent dans ces réflexes. Si le mouvement est *brusque*, le relâchement des antagonistes précède et suit la contraction des agonistes, puis leur contraction intervient pour freiner et limiter le mouvement.

Si le mouvement est *lent et soutenu*, les antagonistes se contractent simultanément avec les agonistes sans s'opposer à leur mouvement mais en augmentant sa précision.

C. — LE MOUVEMENT VOLONTAIRE

Il s'agit de la combinaison dans le temps et l'espace de mouvements élémentaires aboutissant à un phénomène moteur extrêmement complexe adapté à un *but*.

Mécanisme. — Il faut d'abord la *représentation mentale* du mouvement à effectuer. Il faut un matériel acquis antérieurement par la *mémoire*, en particulier l'image transposable du moi, mémoire essentiellement kinesthésique.

La partie *volontaire* du mouvement consiste à exécuter le geste précédemment évoqué. Des lésions des régions pariétale et temporale gauches ou de la région frontale antérieure s'accompagnent d'apraxie.

La deuxième partie fait appel à la fonction motrice telle que nous la connaissons. Des régions corticales motrices partent des influx moteurs pour la périphérie.

De la zone rolandique, par la voie pyramidale, vient la commande des mouvements élémentaires qui composeront l'acte volontaire. Mais ces mouvements sont brefs, saccadés, sans liaison harmonieuse. Leur coordination vient de l'aire préfrontale et passe par la voie extrapyramidale en faisant intervenir le cervelet et les corps striés.

Régulation. — Le mouvement volontaire, global, *intentionnel*, doit être précis et orienté en direction, vitesse, force et amplitude. La coordination des muscles agonistes, antagonistes, de ceux nécessaires à la posture, vont faire intervenir le cervelet, les corps striés, le noyau rouge et les noyaux vestibulaires.

Au cours même de l'action, les centres régulateurs doivent être informés constamment de façon à pouvoir corriger les erreurs à chaque instant.

A partir des récepteurs somesthésiques, des influx renseignent le cervelet sur le tonus et la posture. L'œil, le labyrinthe, les muscles cervicaux, participent à l'apport informationnel alors que, par la couche optique, le cortex est renseigné sur le déroulement de l'action. Grâce à ces informations, les centres vont corriger les erreurs et fournir les influx permettant la poursuite coordonnée des mouvements.

Toute une partie de la réponse centrale sera réflexe, réglant le jeu des antagonistes, de la posture, de l'équilibre. La correction volontaire n'entre en jeu qu'en cas d'erreurs importantes ou au cours d'un apprentissage moteur.

Les arcs réflexes mis en jeu sont :

— *spino-cérébelleux* et labyrinthiques avec réaction motrice par le faisceau vestibulo-spinal,

ou par le faisceau rubro-spinal, le faisceau central de la calotte et olivo-spinal,

— *spino-thalamique* avec réaction motrice par les corps striés et les faisceaux rubro- et olivo-spinaux,

— *spino-corticale* avec réaction motrice cortico-spinale. Ce dernier arc réflexe est peut-être *conscient* et dans certains cas *volontaire*.

Le *cervelet* situé en dérivation sur ces voies régulatrices règle l'intensité, la coordination des mouvements dans le temps et l'espace et le maintien de l'équilibre.

De nombreux *actes volontaires* qui nécessitent au début la mise en jeu de la conscience peuvent devenir par habitude et mémoire des actes purement réflexes ou plus exactement *automatiques*.

Les automatismes. — Les uns sont *innés* ou *primaires* : moins nombreux chez l'homme que chez l'animal, comprennent la mimique instinctive les réactions de fuite ou de lutte.

Les autres sont *acquis*, prépondérants chez l'homme, résultant d'un apprentissage qui transforme par l'habitude une série de mouvements mal coordonnés au début et volontaires, en une série de mouvements coordonnés et automatiques. Alors, seuls l'initiation du mouvement et son arrêt sont volontaires. L'acte automatique se déroule entre temps, en dehors de l'attention et de la conscience, à moins qu'une perturbation extérieure ne survienne réclamant l'attention et la volonté.

Il semble que chez l'homme *l'automatisme acquis* résulte de la création de réflexes corticaux. Le couple opto-strié intervient par ses afférences sensibles et ses efférences motrices, comme un centre réflexe de coordination important. Le rôle des réflexes corticaux n'apparaît que de coordination fine, supérieure. Ainsi, le mouvement volontaire et l'automatisme acquis semblent différenciés chez l'homme par le fait que le premier est conscient, le second inconscient, beaucoup plus que par les voies et les centres nerveux qu'ils mettent en jeu.

D. — LES RÉFLEXES CONDITIONNELS

C'est le mérite de Pavlov d'avoir montré toute l'importance de ces réflexes et de les avoir étudiés pendant quarante années (1902-1940).

Mise en évidence. — On introduit un corps sapide (sucre, viande) dans la bouche d'un chien, en même temps que résonne un son. L'animal, porteur d'une fistule salivaire, sécrète à l'extérieur de la salive par mise en jeu d'un réflexe *inné* au contact de l'aliment avec la muqueuse linguale. On peut apprécier la quantité de suc salivaire produit dans un temps donné.

Si l'expérience est répétée plusieurs jours de suite, bientôt le *son* isolément, sans apport alimentaire, provoque une sécrétion salivaire. Le *réflexe conditionnel* s'est établi. L'excitant *inconditionnel* (aliment) a été remplacé par un excitant *conditionnel* (le son) ou *signal*.

La variété de ces réflexes est très grande car toute excitation sensible ou sensorielle, associée à un réflexe inné, peut devenir un signal.

Conditions d'apparition. — Le signal doit être mis en œuvre avant l'excitant inconditionnel.

— Le signal doit être utilisé isolément en soustrayant l'animal à toute excitation supplémentaire capable de le distraire.

— Il faut que le cortex soit intact.

— Le réflexe conditionnel n'est pas immédiatement parfait. Il s'améliore et se précise. C'est ainsi que l'éducation progressive d'un réflexe conditionnel à un signal sonore permettra de l'obtenir non plus avec un son quelconque, mais avec un son d'une hauteur et d'une intensité déterminées, tout autre son devenant alors inefficace.

— Le réflexe conditionnel est *fragile.* S'il n'est pas entretenu par l'action périodique de l'excitant inconditionnel, il s'atténue et disparaît.

— Si au cours de l'établissement du réflexe conditionnel il n'y a pas simultanéité entre le signal et l'excitant inconditionnel, on dit que le réflexe est retardé. S'ils sont séparés par un intervalle de temps assez long on parle de réflexes à traces courtes ou longues suivant la durée de l'intervalle. Mais il faut savoir que réflexes retardés et réflexes à traces sont beaucoup plus difficiles à établir, plus fragiles que les réflexes simultanés.

Inhibition. — Les réflexes conditionnels peuvent être dynamogéniques ou inhibiteurs. Dans ce dernier cas, le signal provoque un arrêt du réflexe inné. On distingue alors deux variétés d'inhibition, suivant que la cause vient du milieu extérieur ou du réflexe même.

— INHIBITION EXTERNE. — Au cours de l'établissement du réflexe conditionnel, une excitation externe se surajoute au signal. Le réflexe est suspendu.

— INHIBITION INTERNE. — *Par extinction :* il est l'affaiblissement progressif dû au manque d'entretien.

— *inhibition conditionnelle :* un chien est conditionné à saliver par un signal sonore. Un signal lumineux surimposé inhibe le réflexe. Puis le signal lumineux, isolément, devient efficace, tandis que l'association du signal lumineux et sonore est toujours inhibitrice,

— *inhibition par retardement :* si un réflexe conditionnel à traces est obtenu, dans lequel l'intervalle de temps entre le signal et l'excitant inconditionnel est de trois minutes par exemple, le réflexe ne peut être obtenu si l'excitant inconditionnel est mis en œuvre avant ces trois minutes. Le signal a donc, pendant les trois minutes, provoqué une inhibition,

— *inhibition généralisée :* si on répète l'inhibition par retardement mise en évidence pendant l'intervalle de temps qui sépare signal et excitant inconditionnel, cette inhibition peut diffuser à la totalité du cortex et l'animal s'endort.

Réflexes conditionnels organiques. — Metalnikov a montré que chez le lapin, la réaction leucocytaire et la formation d'anticorps provoquées par l'injection d'une émulsion de vibrions cholérique chauffés, peuvent être conditionnées si l'on émet un son au moment de l'injection. La vue d'une seringue remplie de sérum physiologique peut provoquer le vomissement, après une série d'injections avec la même seringue d'apomorphine, qui le provoque par action pharmacologique centrale.

Le rôle du langage. — Chez l'homme, le langage est un facteur de conditionnement. Si l'on conditionne le myosis provoqué par une lumière à l'aide d'un son de cloche, bientôt la cloche suffit à provoquer le myosis. On place alors un dynamomètre que le sujet doit serrer pour faire sonner la cloche. Quand le nouveau conditionnement est établi, le simple fait de donner l'*ordre verbal* au sujet de serrer le dynamomètre provoque le myosis. Le langage, pour Pavlov, devient un « signal de signal ». Chez l'animal, les variations de l'environnement ne lui sont *signalées* que par les excitations sensitives ou sensorielles qu'elles provoquent. Chez l'homme, le langage constitue un deuxième système de signalisation, d'une complexité extrême.

Comme en ce qui concerne les réflexes volontaires et les automatismes, il semble bien que l'animal décortiqué puisse encore être conditionné. Mais le cortex paraît indispensable à la conscience et à la complexité du réflexe conditionné, et sans lui ces réflexes demeurent rudimentaires. Quant à la formation réticulaire, elle paraît indispensable au maintien de l'attention, de la vigilance, entre l'excitant conditionnel et inconditionnel.

E. — LE SOMMEIL

Caractères. — Nous serons brefs en ce qui concerne les données d'observation classique.

Nous rappellerons que la *durée* du sommeil diminue avec l'âge (huit heures chez l'adulte), que son *horaire* est variable bien que généralement nocturne ou post-prandial (sieste), que son intensité est également variable, sa profondeur diminuant vers la fin.

Nous rappellerons que les *fonctions végétatives* sont conservées pendant le sommeil. Cependant, il existe une orientation vagale qui s'extériorise, par la diminution du tonus cardio-vasculaire, une respiration profonde, mais lente. La température s'abaisse, ainsi que la consommation d'oxygène.

Par contre, les *fonctions de relations* sont inhibées, le tonus musculaire disparaît à l'exception de quelques muscles fléchisseurs. Les réflexes sont diminués. Du fait de l'inhibition du contrôle central on note un signe de Babinski. La sensibilité est très émoussée.

L'électro-encéphalographie montre d'abord une diminution d'amplitude des ondes α, puis l'apparition d'un rythme lent de 2 à 4 cycles/seconde (rythme σ). Le *rêve* s'accompagne d'une réapparition des ondes α.

Théories explicatives. — On a parlé longtemps d'un *centre* du sommeil. On a cru tout d'abord que son siège était le cortex. Mais la destruction de celui-ci n'empêche pas le sommeil. Les travaux de Hess, de Demole, orientèrent ensuite l'intérêt vers la région infundibulaire. Une injection de calcium, d'un anesthésique, mais aussi d'adrénaline ou de noradrénaline à ce niveau, provoque le sommeil. L'excitation de ces structures provoque l'éveil, leur lésion le sommeil.

Dès 1917, von Economo avait relevé des lésions mésencéphaliques dans l'encéphalite léthargique. Bremer (1935) montra que la section transversale

mésencéphalique du cerveau provoquait le sommeil (cerveau isolé). Il expliqua ce fait par la « déafférentation » corticale des influx sensitifs qui normalement l'atteignent. Mais pendant l'anesthésie le cortex reçoit bien encore les signaux périphériques par les voies ascendantes. La déafférentation seule ne suffit donc pas à expliquer le sommeil.

Plutôt qu'un « centre » du sommeil on admet aujourd'hui, après les travaux de Magoun et de son école sur la formation réticulaire, que le sommeil dépend en grande partie de l'état *fonctionnel* de ce système. Les lésions portant au niveau où s'étend cette formation cellulaire diffuse provoquent le sommeil. C'est ce qui explique les faits expérimentaux précédemment mentionnés. Les anesthésiques, même s'ils agissent de façon diffuse sur le cerveau entier, ont une prédilection pour la formation réticulaire activatrice. Les travaux de Hess trouvent là leur interprétation, de même que ceux de Bremer. Notons cependant que Hess pensait qu'une excitation hypothalamique provoquait le sommeil.

Rappelons enfin que l'école pavlovienne a expliqué le sommeil par un phénomène de conditionnement réflexe inhibiteur. Le nouveau-né, cependant non conditionné, dort beaucoup. Il est vrai que l'isolement précis éliminant toute excitation périphérique, induit le sommeil et que la mise en œuvre des réflexes à retardement l'engendrent également. Mais on entrevoit actuellement la participation de la formation réticulaire au mécanisme du conditionnement. Le rôle du système thalamique diffus de Jasper est également loin d'être élucidé.

Appendice. — Comment, à l'état physiologique, est produite cette inhibition réticulaire qui paraît bien être un phénomène essentiel dans le mécanisme du sommeil.

Le rôle d'une hypnotoxine, qui eut son heure de célébrité, ne paraît plus généralement retenu. Mais il semble logique de penser à un phénomène métabolique au sujet duquel la récente découverte de l'acide γ aminobutyrique amènera peut-être quelque lumière. La succession oscillante du sommeil et de l'état de veille fait penser en effet à un mécanisme régulé par rétroaction négative tel que ceux que la cybernétique nous a appris à connaître. Or, nous avons vu que la situation du G. A. B. A., inhibiteur central en dérivation des cycles oxydatifs, laisse entrevoir une orientation de sa synthèse cérébrale soumise à ce type de régulation.

Mais cet aspect métabolique du sommeil ne peut être dissocié de son aspect anatomique et fonctionnel. Or, nous avons vu que si certains faits paraissent avoir reçu récemment une interprétation intéressante, nous ne connaissons point encore de façon précise le mécanisme interne qui conditionne le sommeil physiologique. Tout ce que nous pouvons dire, c'est que le rôle de l'hypothalamus et celui de la formation réticulaire y paraissent prédominants.

F. — LA PHONATION ET LE LANGAGE

Tous les moyens qui permettent à l'homme de communiquer avec ses semblables constituent le langage.

Les modes d'expression peuvent être *primitifs*, et ils sont communs à l'homme et aux animaux supérieurs : ce sont les attitudes ou mimiques, les gestes, les manifestations sonores, ou bien être *conventionnels*, alors propres à l'homme qui s'exprime par la voix et par l'écriture. La parole est l'expression

la plus achevée du langage. Elle est intimement liée au fonctionnement de l'appareil auditif et du système nerveux central. Nous étudierons succinctement d'abord le mécanisme de production de la voix.

LA VOIX HUMAINE

Elle est produite par le larynx au niveau duquel les cordes vocales entrent en vibrations, sous l'action d'un courant d'air expiré par les poumons. La note produite est modifiée par la tension variable des cordes vocales, par le degré d'ouverture laryngée restant entre elles et la violence du courant d'air qui les anime.

Fonctionnement anatomique du larynx.

Le larynx est constitué de quatre cartilages, le cricoïde, le thyroïde et les deux aryténoïdes.

Le cricoïde est situé immédiatement au-dessus du premier anneau de la trachée. Sa face postérieure a la forme d'un chaton de bague et, sur lui, de chaque côté de la ligne médiane viennent s'articuler les deux aryténoïdes. Cette articulation permet à ces deux cartilages de se rapprocher ou de s'éloigner en tournant autour d'un axe vertical. Ils présentent l'un et l'autre deux apophyses : l'interne permet l'insertion de la partie postérieure de la corde vocale, l'externe est musculaire.

Le cartilage thyroïde qui forme la saillie de la pomme d'Adam est constitué de deux lames verticales qui se réunissent sur la ligne médiane, en formant un angle ouvert en arrière dans lequel vient s'insérer la partie antérieure des cordes vocales.

Les deux cordes vocales sont ainsi dirigées d'avant en arrière. En coupe frontale elles présentent une surface triangulaire. Leur face supérieure est plane, l'inférieure concave et leurs bords libres se font face. Elles sont recouvertes d'une muqueuse à épithélium cylindrique cilié et contenant des glandes muqueuses. Seul leur bord libre est recouvert d'un épithélium pavimenteux. Ces bords délimitent une ouverture de forme triangulaire à sommet antérieur qui s'élargit en arrière le long des aryténoïdes. La partie antérieure constitue la glotte vocale, la partie postérieure la glotte cartilagineuse.

Au-dessus d'elles se trouvent des replis membraneux ou fausses cordes vocales. Elles délimitent avec les précédentes, ou vraies cordes vocales, un récessus (ventricules latéraux de Morgagni) qui permettent la libre vibration des cordes vocales. Les muscles qui commandent les mouvements des cordes vocales sont nombreux. Le résultat de la contraction de ces muscles aboutit :

— à des mouvements d'adduction des cordes élargissant la glotte,

— à des mouvements d'adduction constrictant la glotte,

— à une augmentation de la tension des cordes participant aussi à l'adduction.

Les nerfs qui les commandent sont les laryngés supérieurs et inférieurs (ou récurrents) provenant du vague. Le laryngé supérieur n'innerve qu'un muscle (le cricothyroïdien) mais il donne la sensibilité à tout le larynx. Le récurrent innerve tous les autres muscles. La section unilatérale paralyse la corde vocale homo-latérale et provoque la voix bitonale. La section bilatérale provoque l'aphonie et des troubles respiratoires par paralysie bilatérale des cordes.

Les centres sont situés dans le bulbe et sont en relation avec des centres corticaux situés au pied de la frontale ascendante.

Production de la voix.

Le laryngoscope en a permis l'étude. Son principe en est connu. On constate ainsi que l'orifice entre les deux cordes vocales s'élargit à chaque inspiration. Pour que les cordes entrent en vibration elles doivent se tendre. Avec le larynx d'un cadavre il est possible d'obtenir des sons en y faisant passer un courant d'air et en agissant sur les aryténoïdes pour tendre les cordes. Le courant d'air est fourni sur le vivant par la contraction des muscles expiratoires.

L'intensité de la voix dépend de l'amplitude des vibrations des cordes.

Le ton ou la hauteur du son, de la fréquence des vibrations. Il varie avec l'âge et subit une variation brusque vers le grave chez l'homme à la puberté.

Le timbre dépend du nombre et de la qualité des harmoniques.

Ainsi, le son laryngé dépend :

— De la violence du courant d'air expiré par les poumons.

— Des variations de tension des cordes.

— Des variations de forme et de dimension de l'ouverture glottique.

Mais la voix dépend aussi de la *caisse de résonance* constituée par le pharynx, la bouche et le nez, qui renforce certaines harmoniques, donne à la voix son timbre caractéristique et permet de former les voyelles et les consonnes. Les caractéristiques de cette caisse de résonance varient suivant les sons émis (voyelles, consonnes) du fait de parties mobiles (voile du palais, luette, langue, lèvres, joues) qui influencent le volume des cavités.

Voyelles. — Les voyelles sont des sons continus, tandis que les consonnes sont des sons produits par des interruptions plus ou moins complètes du courant d'air.

Les différentes voyelles dépendent des harmoniques mises en jeu dans les différentes cavités de résonance.

Consonnes. — Sont produites en fermant certaines parties du pharynx ou de la bouche. On peut les classer ainsi en : labiales, dentales ou gutturales suivant le point où siège le rétrécissement à l'écoulement aérien. On distingue ces dernières consonnes elles-mêmes en douces et dures.

Mécanismes nerveux de la parole.

Ils mettent en jeu : les poumons, le larynx et les cavités du pharynx, de la bouche et du nez.

Les poumons. — Au cours de la ventilation, les poumons sont alternativement remplis et vidés plus ou moins par l'action harmonieuse des muscles thoraciques et du diaphragme. Dans certains cas les muscles abdominaux, ceux du cou, peuvent aussi jouer un rôle. Ces muscles sont évidemment innervés par des nerfs qui naissent des cornes antérieures de la moelle. Ces mêmes muscles sont aussi impliqués par leur contraction volontaire au cours de la phonation, les influx volontaires prennent alors momentanément la place du rythme ventilatoire normal. En général, l'inspiration est accélérée, les cordes vocales écartées, l'air pénètre rapidement dans les poumons. Les cordes sont alors mises en tension, l'expiration commence et l'air passe entre les cordes et les fait vibrer, produisant un son qui sera transformé en paroles. La pression d'expiration dure plus longtemps que celle de l'expiration normale et les muscles expiratoires accessoires, ceux de l'abdomen par exemple, sont utilisés.

Les muscles de la bouche et des cavités de résonance. — Les fausses cordes sont innervées par les récurrents, branches du vague, le pharynx par la branche pharyngée du vague. La cavité buccale à sa partie postérieure peut être rétrécie par les mouvements du voile du palais, innervé par le spinal; la cavité buccale à sa partie moyenne, par l'élévation de la langue innervée par l'hypoglosse. Sa partie antérieure enfin, par le rapprochement du bout de la langue des dents supérieures et par le rapprochement des lèvres innervées par le facial.

Les joues innervées par le trijumeau interviennent aussi dans les variations de la capacité buccale, et la cavité nasale peut, ou non, être mise en communication avec le pharynx.

En résumé, de sept à 12 nerfs crâniens sont utilisés dans le contrôle de la parole.

Les centres corticaux. — On a cru longtemps qu'il existait une aire corticale circonscrite de la parole. C'est l'aire de Broca qui siège à la partie postérieure de la troisième circonvolution frontale gauche. Il est certain que la destruction de cette région corticale produit une aphasie, mais il ne s'agit cependant que d'une aire d'association. En effet, les muscles moteurs de la ventilation, ceux des cordes vocales, des fausses cordes, du pharynx et de la langue, des lèvres, etc... peuvent toujours être contractés volontairement. C'est le fonctionnement corrélatif de ces muscles qui est devenu impossible. De plus, l'aire de Broca n'est pas la seule aire associative d'importance. D'autres siègent dans l'aire visuelle et auditive.

APHASIE

On divise généralement les troubles du langage, appelés aphasies, en :
— aphasie motrice de Borca,
— aphasie sensitive de Wernicke,
— alexie,
— anarthrie.

Mais il est plus facile de se souvenir qu'il y a deux moyens pour recevoir des impressions : en lisant des mots écrits ou en entendant des mots parlés. Il y aura donc deux mécanismes par lesquels le langage peut être réalisé : par l'écriture et par la parole. Il en résulte qu'on peut rencontrer huit types de perturbations :

— La vision peut être bonne mais le sens des mots écrits n'est pas compris. C'est l'alexie.

— L'audition peut être bonne, mais le sens des mots parlés n'est pas compris. C'est l'aphasie sensitive de Wernicke.

— Le malade peut être capable de se servir de ses mains et de tenir une plume, mais il est incapable d'écrire (agraphie).

— Il peut être capable d'utiliser volontairement les muscles impliqués dans la parole, mais il est incapable de parler (aphasie de Broca).

— Il est capable de lire mais incapable de copier ce qu'il lit.

— Il est capable de lire mais incapable de lire à haute voix.

— Il est capable de comprendre ce qu'on lui dit mais incapable d'écrire sous la dictée.

— Il est capable de comprendre ce qu'on dit, mais incapable de répéter.

Il n'existe pas de mots, et plus encore de successions de mots exprimant une idée, qui ne mettent en jeu toutes les aires corticales. Un mot met en jeu toutes les fibres associatives, et l'on peut parler des centres visuels et auditifs du langage. Dès l'enfance nous apprenons à associer le sens des mots aux impressions sensibles. Si l'on détruit plus tard les aires d'association auditives, il en résultera une aphasie sensitive. L'aire de Wernicke n'est pas un centre sensitif, mais un centre d'association entre les impressions auditives et visuelles.

Une aphasie motrice pure, si tant est qu'elle existe, est toujours une anarthrie. Elle est due à une lésion dans la zone lenticulaire, dans la partie antérieure et le genou de la capsule interne et peut-être de la capsule externe.

LA FONCTION D'EXPRESSION

Un autre mode de relation entre les hommes est la mimique. Les muscles superficiels de la face peuvent exprimer la surprise ou l'effroi, la colère, etc.... Les mains permettent également de s'exprimer, l'attitude générale du corps également. Toute cette mimique est sous le contrôle de la volonté. Mais il existe aussi des réactions émotives, non volontaires, comme l'érection des poils, l'élargissement de la pupille, les pleurs, la sécheresse de la bouche, etc....

CHAPITRE XIII

LA CIRCULATION DE LA MATIÈRE DANS L'ORGANISME ET SA RÉGULATION : LES MÉTABOLISMES

Généralités. — Nous avons admis que le phénomène essentiel de la vie était l'ionisation de la molécule d'hydrogène. Nous avons vu celle-ci pénétrer dans l'organisme avec les substrats par l'absorption digestive. Nous l'avons vue se constituer en réserves dans le foie et les tissus, soit sous forme de glycogène, soit sous forme de graisses. Nous l'avons vue utilisée par les métabolismes cellulaires, ionisée, et rejetée dans le milieu intérieur. Nous avons vu le système cardio-vasculaire mobiliser les substrats vers les cellules, puis les ions H^+ des cellules aux émonctoires. Nous avons étudié le contrôle des processus métaboliques par les sécrétions endocriniennes et les corrélations intercellulaires réalisées par le système nerveux.

Il est cependant concevable puisque, d'une part l'absorption digestive est intermittente, que d'autre part l'utilisation cellulaire des substrats est constante mais variable dans son intensité, du fait des variations de comportement de l'individu dans l'environnement (variations dues au travail, à la température de l'ambiance) qu'il soit nécessaire que les systèmes de corrélation se plient aux exigences du métabolisme d'une part, de l'apport alimentaire massif en substrats d'autre part. Enfin, puisque nous savons que la constance des propriétés du milieu intérieur est une des conditions essentielles du maintien de la polarisation de membrane et des processus métaboliques à un niveau favorable, il est maintenant indispensable pour nous, d'étudier comment un fonctionnement organique intégré parviendra à maintenir à une valeur constante le taux des substrats circulants.

Nous avons déjà envisagé plus haut (voir p. 186) le métabolisme hydrique et minéral. Nous envisagerons maintenant le métabolisme des hydrates de carbone, des protides et des lipides, et celui de substances indispensables à la vie, les Vitamines.

A. — MÉTABOLISME DES GLUCIDES[1]

A l'état normal les hydrates de carbone couvrent plus de la moitié de la ration calorique. Cependant, une quantité limitée des hydrates de carbone alimentaires est utilisée ou mise en réserve comme telle, et une partie importante est convertie en lipides par la lipogénèse.

La lipogénèse se réalise dans le foie et les tissus périphériques mais le tissu adipeux est encore plus efficace que le foie. L'insuline, comme nous le verrons, est un facteur essentiel de cette lipogénèse.

Tous les hydrates de carbone ne sont pas utilisables pour la nutrition cellulaire. Les trois principaux sont : le glucose, le fructose et le galactose. Le glucose est le plus important. Les disaccharides (maltose, lactose et sucrose) sont convertis en ces trois monosaccharides pendant la digestion. Galactose et fructose sont transformables en glucose dans l'organisme. Les pentoses ont un rôle important à jouer dans la synthèse des nucléo-protéines.

Comment une quantité constante de glucose sera-t-elle délivrée aux cellules par le sang circulant, fera l'objet de l'étude de la régulation de la glycémie.

RÉGULATION PHYSIOLOGIQUE DE LA GLYCÉMIE

Figuier et Chauveau ont montré les premiers que le sang contenait un certain nombre de corps réducteurs, et en particulier du sucre, dont le taux, compris entre 0,80 et 1,20 g par litre, est assez peu sensible à des apports irréguliers, surtout par voie buccale. Ces variations d'un chiffre autour d'une valeur moyenne font déjà soupçonner l'existence d'une *régulation*. Régulation à laquelle participent les organes et les tissus les plus variés. Le sang, véhicule entre ces différents territoires, est le témoin de ces échanges et ne semble pas, par lui-même, tamponner un « effet sucre ». Il nous a paru pratique, pour la clarté de l'exposé, d'utiliser le mode de *représentation cybernétique* pour exprimer des régulations biologiques de façon dynamique. La complexité et la multiplicité des éléments qui entrent dans ces mécanismes nous obligeront à ne situer que les grandes lignes du problème, en exposant *a priori* les résultats qui semblent indiscutables.

Le premier problème est de déterminer les facteurs, les effecteurs, le ou les effets qui participent aux réactions que nous voulons décrire.

Cherchant à exprimer la régulation de la glycémie, nous choisirons comme effet *la concentration en glucose*, comme effecteur *le milieu extracellulaire*;

(1) Ce chapitre a fait de larges emprunts au travail de nos collaborateurs J. M. Jouany et B. Weber. Rapport au *congrès Français d'Anesthésie*, Lyon 1959. In *Anesthésie-Analgésie*, 1959, 16-2-257-331.

les facteurs positifs seront les apports de glucose, les facteurs négatifs l'utilisation de ce glucose. Revenons sur ces différents points qui demandent quelques éclaircissements :

Nous disons donc que l'effet est la concentration en glucose. Le taux normal de composés réducteurs dans le sang oscille entre des limites comprises entre 0,80 et 1,20 g par litre. Les chiffres sont plus ou moins variables selon la technique de dosage utilisée. En fait, le glucose n'est pas le seul composé réducteur du sang, il y a aussi le glutathion, l'acide urique, la créatine, l'ergothionéine, des polysaccharides (glycogène, di- et trisaccharides), des glucoprotéines (acide glycuronique, hexosamines), des sucres combinés aux protides (sucre protidique, sucre virtuel). Les globules en contiennent aussi. Les variations de ces éléments n'ont pas paru caractéristiques. Les variations du taux de composés réducteurs semblent être surtout dues au glucose, il est donc plus logique de le choisir comme effet, ce qui, par ailleurs, conservera l'unité de l'exposé.

L'effecteur sera le milieu extracellulaire. Pourquoi le milieu extracellulaire et non le sang? On a remarqué que l'espace de diffusion du glucose était voisin de l'espace au thiocyanate et représentait assez bien l'espace extracellulaire, bien que la pénétration cellulaire soit la cause possible du ralentissement observé ensuite (Conard). La cellule est, en fait, le véritable utilisateur de substrats, et se trouve au contact du liquide extracellulaire et non du sang, éléments qui sont entre eux en équilibre. Toutefois, lors de l'inondation de l'organisme par une grande quantité de glucides, le tissu cellulaire sous-cutané et le liquide interstitiel paraissent capables d'emmagasiner une partie importante de glucose. Ces dépôts périphériques pourraient, par la suite, céder cet ose au foie et aux muscles. Cette question sera reprise plus loin.

Si le taux de glucose varie dans certaines limites, il est normal de penser que deux groupes de facteurs interviennent. Les uns, que nous appellerons positifs, apporteront du glucose au milieu extracellulaire; les autres, négatifs, le prélèveront au milieu considéré. La résultante de ces actions sera donc l'expression de mouvements oscillants autour du chiffre idéal d'équilibre, jamais obtenu du fait du jeu continuel de ces régulations. Précisons tout de suite que nous allons tenter, dans ce schéma, d'exprimer la régulation physiologique d'un organisme *normal*, car le phénomène pathologique peut court-circuiter certains facteurs, et les régulations ne sont pas forcément les mêmes.

Nous distinguerons pratiquement QUATRE GRANDS GROUPES DE FACTEURS :

1° *Les facteurs négatifs*, soit l'utilisation de glucose par le *foie* et par ce que l'on peut réunir sous le terme général de *cellule*.

2° *Les facteurs positifs*, *a priori* les phénomènes de glycogénolyse, principalement hépatique, due à l'adrénaline, au glucagon ou à la substance hyperglycémiante de Martino par exemple.

3° *Les facteurs* que l'on peut dire *aléatoires*, l'un positif, l'autre négatif. Le premier est l'apport alimentaire, source normale d'apport glucidique, régulé lui-même par la « faim ». Le second, négatif, est l'élimination urinaire qui, si elle n'est pas de règle, constitue un phénomène, un mécanisme physiolo-

gique. En effet, Cl. Bernard a depuis longtemps montré que c'est un moyen pour l'organisme de se débarrasser rapidement d'une grande quantité de glucose lorsqu'il est inondé par ce dernier.

4° Le *contrôle central, hypothalamique, des facteurs* tant négatifs que positifs.

Le problème de la régulation de la glycémie semble *a priori* dominé par l'utilisation des sucres par la cellule. Ce sont ses besoins en substrats, en vue de la production d'énergie nécessaire à sa survie ou au maintien de sa structure, qui vont déclencher toute une série de régulation, et en fait la majorité sinon la totalité d'entre elles. Mais on ne peut pas dire que l'organisme ait pour but final de maintenir constant un taux de sucre dans le milieu extracellulaire. Par exemple les substrats, et en particulier le glucose, sont dégradés par le métabolisme jusqu'au terme final, grossièrement, de CO_2 et OH_2 ou plutôt de CO_3H_2, que nous retrouvons dans le rapport $\frac{CO_3HNa}{CO_3H_2}$ régissant l'équilibre acide-base ou pH. Il est actuellement bien connu que, lors d'une acidose, d'un abaissement du pH, c'est-à-dire d'une augmentation de CO_3H_2, il se produit une diminution du potentiel de la membrane cellulaire, donc une augmentation de la perméabilité de cette dernière. De ce fait, la pénétration des substrats dans l'intérieur de la cellule est sans doute facilitée, et parallèlement leur consommation est vraisemblablement augmentée. Lors d'une acidose profonde et prolongée, la destruction des substrats est suffisamment importante pour que l'on obtienne un épuisement des réserves glucidiques de l'organisme. Car « les glucides mis en réserve par les mammifères ne permettent de subvenir aux besoins énergétiques globaux des organismes que pendant quelques heures » (Th. Cahn). Après cela, l'organisme fait surtout appel à la *néoglycogénèse*. Il nous apparaît, à la lumière des faits précédents, qu'un des buts premiers, sinon le premier, de l'organisme, sera le maintien de son organisation cellulaire dont le maintien du pH extracellulaire est un facteur essentiel. La régulation de la glycémie n'est alors qu'un terme second, complément nécessaire de la première.

Examinons maintenant en détail chacun des facteurs (fig. 131).

I. — FACTEURS NÉGATIFS

a) Utilisation cellulaire du glucose.

Ce facteur, comme tous les autres d'ailleurs, est exprimé en quantité. Après action sur le milieu extracellulaire, l'effet provoqué sera exprimé en concentration; c'est la concentration en glucose qui, en effet, provoquera au niveau d'autres effecteurs comme le pancréas la sécrétion de corps tels que l'insuline ou le glucagon. Mais la cellule travaille, elle, sur des quantités.

Étant donnée la grande différence d'utilisation du sucre par les cellules variées, surtout du point de vue quantitatif, nous ne considérerons, pour la simplification de l'exposé, que le résultat global, soit l'utilisation cellulaire totale. Il est bien connu que la cellule nerveuse est beaucoup plus dépendante

du glucose qu'une cellule musculaire et qu'un déficit en glucose lui est aussi néfaste qu'un déficit en oxygène.

Le glucose, apporté par le milieu extracellulaire, ne pourra pénétrer dans la cellule qu'après avoir franchi la *membrane* de cette dernière. La pénétration selon certains serait réalisée de manière active, ce grâce a une phosphorylation. Au niveau du rein le glucose est pratiquement intégralement

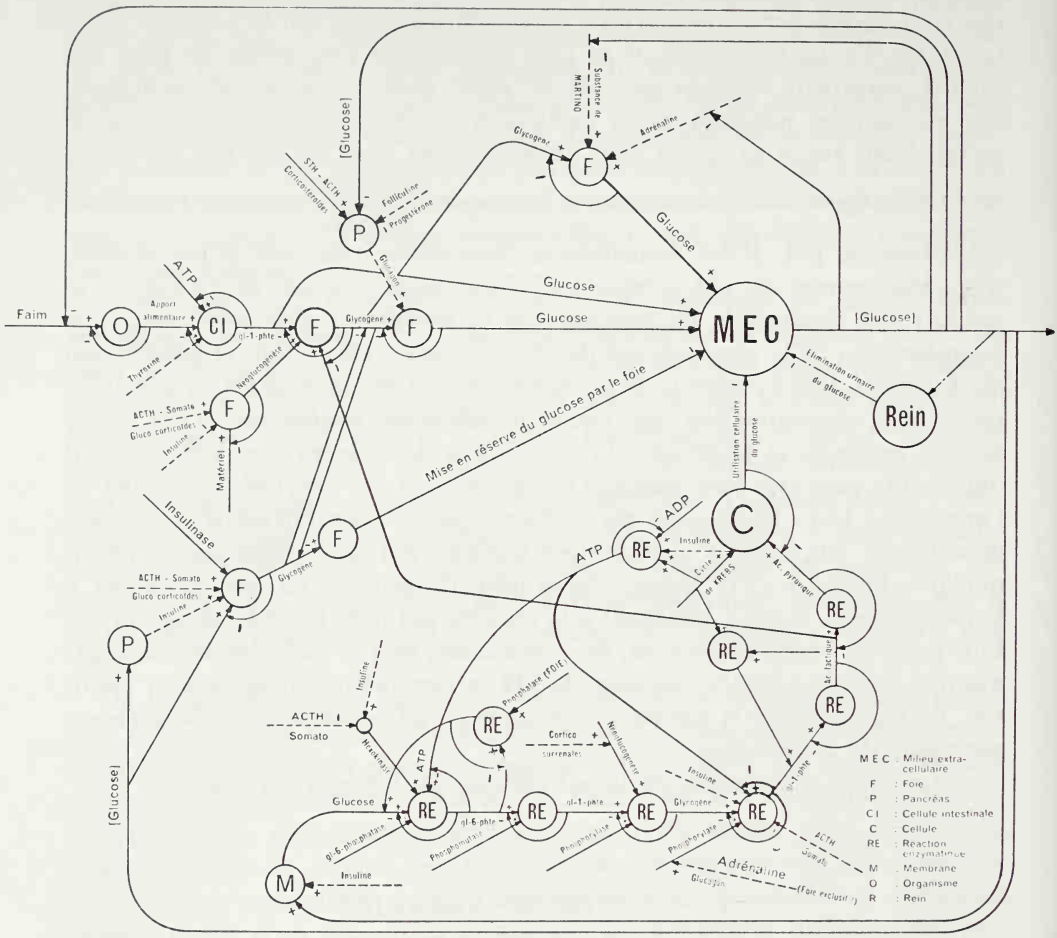


FIG. 131. — *Régulation périphérique de la glycémie.*

réabsorbé dans les tubuli. Le galactose ainsi que d'autres sucres ne le sont pas. Le phloridzoside qui inhibe la réabsorption empêche parallèlement l'oxydation phosphorylante dans les homogénats du rein. Un rapprochement est alors apparu possible à Lotspeich. De même la barrière hémoencéphalique, comparable à une membrane, peut posséder un système de transport efficace pour le glucose et le mannose sinon le fructose. Le rôle possible d'un système hexokinasique ne peut emporter la conviction, les interprétations des phénomènes observés étant trop délicates. Levine, de son côté, parle actuellement d'un « certain système spécifique de transport » indépendant de l'hexokinase.

Pour d'autres, le glucose intracellulaire serait tout simplement en équilibre avec le glucose extracellulaire. Ponz, Pares et Lluch ont étudié l'influence de certains agents sur la membrane cellulaire et le transport des sucres. Ce transport exige l'apport d'énergie métabolique. Le Cytochrome C, qui par ailleurs favorise la respiration des tissus, active l'absorption intestinale du glucose. L'uranyle, inhibiteur de la respiration, inhibe l'absorption de ce sucre. L'antagonisme remarqué de ces deux produits siégerait au niveau des polyphosphates riches en énergie. Mg^{++} ou Mn^{++} semblent favoriser le passage. Le glucagon provoque une inhibition évidente mais pas très importante. D'après Dunn et coll. l'insuline accroît la perméabilité des membranes, car ils ont pu distinguer la pénétration cellulaire du glucose de sa phosphorylation.

Le premier stade de l'*utilisation* du glucose est sa transformation en glucose-6-phosphate. La phosphorylation, possible grâce à la présence d'A. T. P., perdant une molécule d'acide phosphorique pour devenir de l'A. D. P., est régie par une enzyme, l'hexokinase.

$$\text{Glucose} + \text{ATP hexokinase} \xrightarrow{\text{hexokinase}} \text{glucose-6-phosphate} + \text{ADP.}$$

En représentation cybernétique, nous allons donc écrire que par action sur un effecteur « réaction enzymatique » (R. E), le glucose, l'A. T. P., l'hexokinase sont des facteurs qui provoquent un effet, le glucose-6-phosphate. Plus il y a de glucose-6-phosphate, moins il y a d'A. T. P. et de glucose; deux rétroactions négatives doivent donc être marquées. L'enzyme, hexokinase, régénérée en fin de réaction, ne subit pas de rétroaction, c'est un facteur de valeur constante. La stimulation de l'hexokinase par l'insuline est encore discutée. Certaines fractions protéiques antéhypophysaires provoquent sur une hexokinase de cerveau et de muscle, une inhibition intensifiée par un extrait cortico-surrénal et supprimée par l'insuline, chez des animaux carencés en insuline par l'alloxane. Par contre, l'action inhibitrice de l'hormone somatotrope et de l'A. C. T. H. semble nette. Nous noterons donc deux facteurs, l'un positif, l'insuline, l'autre négatif, l'A. C, T. H., somato-corticostéroïdes pouvant agir sur l'hexokinase. Les successions de réactions de dégradation que nous allons décrire seront exprimées de la sorte.

Une phosphomutase transforme le glucose-6-phosphate en glucose-1-phosphate, lequel grâce à une phosphorylase peut être polymérisé en *glycogène*, réunion d'une douzaine de molécules de glucose en chaînes droites et ramifiées. D'un autre côté, le glucose-6-phosphate peut redonner naissance à du glucose sous l'action de phosphatases. Ce phénomène est remarquable dans le foie et non le muscle. Le glycogène est encore pour le muscle la substance de réserve, à une concentration égale à peu près au 1/10e de celle du foie. Et l'on voit apparaître à propos de l'hexokinase l'*antagonisme physiologique* qui existe *entre l'insuline et les hormones cortico-surrénales et hypophysaires*. Antagonisme qui s'exprime de façon particulièrement nette dans les syndromes endocriniens d'hyperfonctionnement comme l'acromégalie ou le syndrome de Cushing. C'est encore l'occasion de parler de l'insulinase, nom donné à un système enzymatique capable d'inactiver l'insuline même *in vitro*. L'insulinase

n'est pas entièrement spécifique de cette hormone hypoglycémiante car elle dégrade aussi la ribonucléase, la pepsine ou la prolactine. Surtout abondante dans le foie, l'insulinase a été nettement mise en évidence dans le muscle, le rein et le sang. Les ions K^+ n'ont pas l'air d'avoir quelque influence sur la formation de glycogène, qui exige par contre la présence d'ions Mg^{++}. Le glucose n'est pas le seul produit qui puisse donner naissance au glycogène. Le fructose ou lévulose, seul ou par son intermédiaire le sorbitol, peut fournir cette substance de réserve. Sa phosphorylation serait sous la dépendance d'une fructosidase différente de l'hexokinase. L'action de l'insuline serait infiniment moins puissante que sur l'hexokinase, ce qui avait donné de gros espoirs dans le diabète. Les résultats n'ont pas malheureusement répondu à ces espoirs. Le sorbitol, corps non réducteur, se transforme dans le foie d'un chien à jeun en sucre réducteur que l'on a caractérisé comme étant le fructose. Par utilisation de sorbitol marqué, Stetten a montré que les C marqués se retrouvaient en assez forte proportion dans le glycogène hépatique et que le CO_2 marqué produit était supérieur au taux fourni par le glucose.

Les réactions enzymatiques variées qui se succèdent depuis l'arrivée de glucose dans la cellule et conduisent à la dégradation finale, sont réversibles. La reconstruction, en empruntant les mêmes voies en sens inverse, offre des possibilités infinies — ce qui a fait penser au rôle concevable des muscles dans le stockage du glucose, impliquant la cession par eux de ce sucre au sang, ou d'une façon plus générale au milieu extracellulaire. Les expériences ne permettent encore aucune interprétation affirmative à ce sujet.

Expérimentalement toujours, il a été noté que l'insuline, administrée avec du glucose, empêche une partie importante de ce dernier de se fixer dans le foie pour synthétiser du glycogène, et que lors d'un grand besoin de la part des tissus, pendant le jeûne par exemple, la fixation de ce dernier est beaucoup plus importante dans ces tissus que dans le foie, ce qui ne serait pas étranger à l'insuline.

Après ce passage par le stade glycogène, le glucose va de nouveau apparaître pour être utilisé à des fins énergétiques.

Kuhne, en 1866, signale dans le muscle exempt de sang, la présence d'amylase identique à celle de la salive et du suc pancréatique. Le muscle contient bien une amylase qui transforme le glycogène en glucose, mais la dégradation va beaucoup plus loin, jusqu'à l'apparition d'acide lactique. Cette transformation du glycogène est tellement rapide qu'il est impossible de mettre en évidence le moindre corps intermédiaire. L'acide lactique se forme plus facilement à partir du glucose que du glycogène et ne représente pas, de loin, la totalité des glucides disparus. Une fraction de l'acide lactique tirerait donc son origine d'autres composés, tout au moins dans certains cas. De toute façon, il serait l'étape obligatoire de la dégradation des glucides. Bien que l'on ait admis, à un certain moment, que la phosphorylation était la seule voie de dégradation du glycogène, les deux possibilités semblent exister. Il en serait de même lors de la fabrication de l'acide lactique. Les phosphates, toutefois, accélèrent le phénomène.

On a coutume de distinguer deux grandes étapes dans la dégradation du glycogène et par là même du glucose, l'une *anaérobie*, l'autre *aérobie*.

La glycolyse anaérobie de moindre intérêt énergétique dans le foie, est la source essentielle d'énergie pour le muscle. Le glycogène, sous l'influence d'une phosphorylase, en présence d'A. T. P., donne naissance à un glucose-6-phosphate ou un glucose-1-phosphate. Le passage d'un ester à l'autre est réalisé par une phosphomutase. Le glucose-6-phosphate, se transforme en fructose-6-phosphate, lequel subissant une nouvelle phosphorylation, devient le fructose-1-6-phosphate. Ce composé disphophorylé, possédant six atomes de carbone peut se décomposer en deux molécules monophosphorylées à trois atomes de C, de telle sorte que les trois corps soient en équilibre. La phosphodihydroxyacétone et le phosphoglycéraldéhyde prennent ainsi naissance. Le stade de dégradation suivant découle de la phosphoglycéraldéhyde, et par une suite d'oxydoréductions les composés, toujours sous forme d'esters phosphoriques, conduisent à l'acide phosphoénolpyruvique, puis par perte de l'ion phosphorique à l'acide pyruvique. Les composés intermédiaires sont le glycéraldéhyde-3-phosphate, le 1-3-diphospho-d-glycérate, le 3-phospho-d-glycérate, le 2-phospho-d-glycérate, le phosphoénolpyruvate, l'énolpyruvate, le cétopyruvate et enfin le pyruvate. La suite des différentes réactions que nous venons de décrire sont toutes de type enzymatique et réversibles. Les D. P. N, diphosphonucléotides, sont les coenzymes principaux de ces chaînes enzymatiques. Nous ne considérons dans le schéma que le terme intermédiaire acide lactique comme effet de la glycolyse anaérobie du glucose-1-phosphate.

L'A. T. P. ou acide adénosine-triphosphorique fait partie de ces corps à liaisons phosphates riches en énergie. On peut encore citer, parmi les plus importants, l'acide créatinephosphorique, l'acide adénylpyrophosphorique.

Les ions PO^{-}, Mg^{++}, Mn^{++}, sont indispensables dans les réactions ci-dessus, ils y joueraient le rôle de coferments. Certains auteurs pensent que le corps phosphorylé, peut-être par transposition intramoléculaire, est amené à un potentiel d'énergie plus élevé, et par là rendu plus instable. On a, par ailleurs, remarqué que des molécules complexes agissant en qualité de coferments peuvent réaliser le transport de molécules ou de radicaux d'un corps à l'autre en augmentant le potentiel énergétique du composé formé. Le Coenzyme A est un exemple caractéristique (Lipmann). On admet généralement que les groupements phosphoriques des hexosesphosphates proviennent des phosphates inorganiques, de l'acide créatine-phosphorique, de l'acide adénylpyrophosphorique ou de l'A. T. P. La participation des composés phosphoriques aux processus de glycolyse n'est pas identique selon que le substrat de départ est du glycogène ou du glucose. La transformation d'un glucose en acide lactique produit deux molécules d'A. T. P. avec un rendement de 36 %. Si la molécule de glucose provient du glycogène, trois molécules d'A. T. P. sont formées, pour un rendement de 54 %.

A ce stade de passage du glycogène au glucose, l'adrénaline semble renforcer l'action de la phosphorylase, l'A. C. T. H., la cortisone et l'hormone somatotrope la diminuer. La possibilité, pour l'insuline, d'augmenter les phosphorylations, est encore discutable. Toutefois, Th. Cahn a montré que la pancréatectomie réduisait le taux d'A. T. P. et de créatine-phosphate, et l'incorporation de P^{32} dans l'A. T. P. est nettement accrue par l'insuline, le glucose, et mieux par les deux réunis (Kaplan et Greenberg). De même, l'effet

positif du glucagon, indiscutable dans le foie, reste très controversé dans les autres cellules de l'organisme (Aragona).

Le stade aérobie prend alors naissance à partir de l'acide lactique. Par déshydrogénation l'acide lactique donne naissance à l'acide pyruvique qui est, si l'on veut, la transition entre la phase anaérobie et le cycle de Krebs dit *cycle citrique ou tricarboxylique.*

On peut dire, en simplifiant largement, que deux molécules d'acide pyruvique donnent une molécule d'acide oxaloacétique et une molécule d'acide acétique, ces deux dernières se recombinant pour former de l'acide citrique. L'acide acétique peut tirer son origine de la dégradation des acides gras (ori-

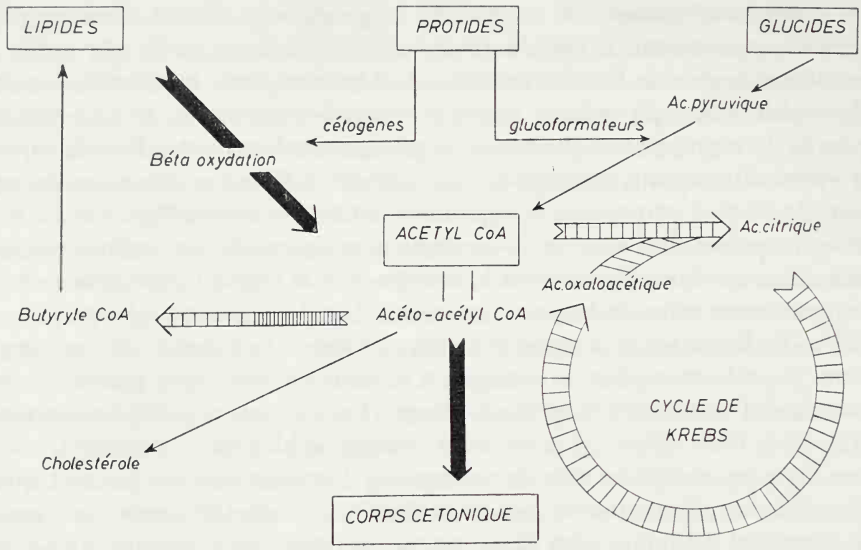


FIG. 132.

gine lipidique), l'acide pyruvique et l'acide oxaloacétique respectivement de l'alanine et de l'acide aspartique provenant, eux, de la dégradation des acides aminés (origine protidique). On a donné à ce groupe de réactions le nom de carrefour métabolique ou plaque tournante du métabolisme des glucides, lipides et protides dont l'acide pyruvique pourrait être le centre (*Fig.* 132).

L'acide citrique induit alors une série de réactions qui vont libérer du CO_2, de l'OH_2, des ions H^+, des électrons. Les stades successifs sont les acides cisacotinique, isocitrique, oxalosuccinique, cétoglutarique, succinique, fumarique, malique et enfin oxaloacétique. La chaîne se referme; partis d'un corps à 4 atomes de C, l'acide oxaloacétique, après addition d'un corps en C_2, l'acide acétique, apparaît un corps en C_6, l'acide citrique. Nous revenons au corps en C_4 après avoir perdu deux CO_2. Tout se passe comme si le cycle servait à éliminer les corps en C_2, acide acétique, dont nous nous rappelons la double origine possible, les glucides et les lipides (voir p. 106).

Si nous représentons ces opérations sous forme cybernétique, nous écrirons que l'acide pyruvique est facteur positif de l'effet acide oxaloacétique. Ce

dernier est facteur positif, avec l'acide acétique, de l'acide citrique. Plus il y a d'acide citrique, moins il y a des deux acides précédents. Par déroulement du cycle de Krebs, plus il y a d'acide citrique, plus CO_3H_2 est éliminé — mais, à ce moment-là, plus l'acide oxaloacétique est reconstitué, la rétroaction est positive, le phénomène se déroule en tendance. Le facteur qui règle l'importance de la réaction est l'acide acétique en fragment en C_2. Il sagit comme une commande extérieure au système; on donne en général à ces mécanismes le nom de *servo-mécanismes* (fig. 18).

Notons encore que l'acide glutamique, d'origine protidique, se transforme en acide cétoglutarique par désamination, montrant la deuxième relation entre protides et glucides. Les réactions de transamination, du type :

ac. aspartique + ac. α cétoglutarique = ac. oxaloacétique + ac. glutamique

nous montrent qu'à partir de l'alanine (C_3), de l'acide aspartique (C_4), de l'acide aminobutyrique (C_4), un acide aminé à cinq atomes de C, l'acide glutamique, prend naissance. Ce gain d'un atome de C, donc sur la voie d'une reconstruction, se réalise en même temps que la libération de corps fournisseurs du cycle de Krebs, les acides pyruvique, oxaloacétique, α cétoglutarique. Pour fixer les idées, nous dirons que les réactions siégeant autour de l'acide pyruvique et oxaloacétique sont des sièges de destruction, de catabolisme énergétique, alors que les réactions autour de l'acide α cétoglutarique sont le siège de reconstruction, d'anabolisme. On peut concevoir que l'un ne va pas sans l'autre, et que l'on n'a de l'énergie qu'en détruisant, qu'il n'y a construction qu'avec apport d'énergie. Nous remarquerons surtout que deux molécules de lactate dans ces opérations vont produire une énergie comparable à celle de 32 molécules d'A. T. P., avec un rendement moyen de 70 %. Lors de la contraction musculaire, l'énergie est délivrée par la glycolyse anaérobie, extrêmement rapide, et le 1/5 environ de l'acide lactique est « brûlé » pour permettre une reconstitution partielle du glucose aveuglement dégradé pendant la première opération. Dans un organisme entier le même phénomène se retrouve, réalisé peut-être déjà dans le muscle, mais de façon indiscutable par le foie. En effet, après un travail musculaire important, c'est le foie qui reconstitue du glycogène à partir de l'acide lactique.

L'énergie produite dans le cycle de Krebs a une importance toute particulière car elle permet la reconstitution d'A. T. P. à partir de l'A. D. P. et restitue ainsi le stock des composés phosphorés à liaisons riches en énergie. Ce phénomène semble nettement augmenté par l'insuline.

Nous représenterons toutes ces opérations de la manière suivante : le glucose-I-phosphate donne naissance à l'acide lactique, lui-même facteur de l'acide pyruvique. L'effet terminal choisi est l'utilisation cellulaire du glucose. Plus il y a d'acide pyruvique, plus le cycle de Krebs est important, plus nous utilisons de glucose. Ce sont deux facteurs positifs et le cycle de Krebs est indispensable pour dégrader l'acide pyruvique. Mais une rétroaction existe : le cycle de Krebs et l'acide lactique sont facteurs d'un effet glucose. De plus, cycle de Krebs et A. D. P. sont facteurs d'A. T. P. On doit encore marquer l'acide lactique comme facteur du glycogène hépatique.

A côté de cette possibilité de dégradation du glucose, il existe une *deuxième voie*, importante, réalisée en présence d'oxygène, *aérobie* par conséquent. Le glucose-6-phosphate est le point de départ commun. Grâce au T. P. N. ou Coenzyme II ou triphosphonucléotide, il se forme du 6-phospho-gluconate; lequel conduit au ribose-5-phosphate par perte de CO_2 selon Dickens. Ensuite, par un mécanisme encore inconnu, le composé précédent donne de l'acide pyruvique. On estime que le foie peut dégrader 50 % du glucose de cette manière, de même que les surrénales, le thymus ou les globules rouges. Ce trajet métabolique par le ribose-6-phosphate conduit aux acides nucléiques, ce qui en fait soupçonner toute l'importance (voir p. 107).

Ajoutons au chapitre de l'insuline que des injections répétées de cette dernière peuvent provoquer l'apparition de ce que l'on est tenté d'appeler des anticorps anti-insuline.

b) *Mise en réserve du glucose par le foie.*

On peut dire, d'une façon simple, que la concentration du glucose dans le sang détermine la sécrétion d'insuline par le pancréas, hormone présidant dans le foie à la transformation du glucose en glycogène, admis comme forme de réserve.

L'insuline semble être le seul facteur hypoglycémiant de l'organisme et l'on peut supposer que sa sécrétion est déclenchée selon trois mécanismes :

— par le taux du glucose sanguin,

— par action intermédiaire des centres nerveux végétatifs innervant le pancréas,

— par la valeur de la glycémie elle-même.

La sécrétion d'insuline est soumise à l'action d'autres hormones, surtout hyperglycémiantes. L'extrait d'hypophyse antérieure et l'hormone de croissance augmentent sa production. La diminution, la disparition même des granulations observées après l'administration de ces hormones est attribuée à un départ d'insuline. Si pour les uns l'abaissement important du taux d'insuline pancréatique est dû à l'action directe de l'hormone de croissance, pour d'autres cette dernière stimulerait plutôt la sécrétion du facteur hyperglycémiant du pancréas. Notons que l'hypophysectomie ne semble pas altérer les modalités de sécrétion.

La voie d'apport, à part la voie buccale, provoque toujours le même résultat. Lorsque le taux d'insuline est trop élevé, le taux de glucose s'effondre brutalement et des convulsions apparaissent. Les convulsions sont d'autant plus rapides que la chute de la glycémie est plus grande. Par des injections répétées d'insuline en constate assez régulièrement une augmentation de sensibilité aux convulsions. Ces dernières apparaissent donc lorsque toute trace de glucose vrai a disparu dans le sang, privant ainsi le système nerveux de son aliment essentiel. Toutefois, ces variations ne semblent pas rigoureusement parallèles. Certains auteurs par contre, rattachent l'origine de ces convulsions aux mouvements de l'eau. En effet, l'hypoglycémie s'accompagne souvent d'une anhydrémie dont la conséquence bien connue est une éléva-

tion de la pression du liquide céphalo-rachidien. Cossa a montré que de fortes doses d'insuline provoquaient de l'œdème cérébral.

Si après injection de cette hormone une hypoglycémie est visible, on est obligé d'en conclure que l'action est puissante et s'exerce probablement sur tous les territoires de l'arbre circulatoire. En effet, les augmentations de la différence glycémique artério-veineuse sont souvent considérables, de l'ordre de 25 mg %.

L'insuline serait détruite par le foie grâce à un enzyme, l'insulinase, que l'on rencontre encore dans le rein et dans les muscles. Elle disparaît très vite dans le sang; trois minutes après une injection on ne peut plus l'y caractériser. L'exclusion hépatique ne prolonge pas sa présence dans le sang. Certains auteurs admettent qu'une partie de l'insuline serait fixée par les tissus et continuerait son action par leur intermédiaire; de plus, l'élimination rénale semble presque inexistante. L'exclusion rénale ne paraît pas non plus prolonger la durée de cette hormone dans le sang. On ne peut pas déterminer rigoureusement la durée d'action de l'insuline. Une unité agit d'autant moins que la dose administrée est plus grande. L'action augmente comme le logarithme de la dose; cette forme de loi est l'expression la plus générale des réponses de tous les systèmes biologiques aux excitations les plus diverses. Un changement de l'équilibre acide-base du milieu extracellulaire provoque une variation de réponse à l'insuline; *l'alcalose favorise l'action hypoglycémiante, l'acidose la diminue.*

En définitive, l'insuline provoque dans le foie une glycogénèse. Elle n'a pas d'action définie sur la sortie de glycogène du foie. On n'a pas pu d'ailleurs préciser de façon définitive son mécanisme à cet égard. Il semble que cette action glycogénétique soit longue et nette, une heure et plus après l'injection. Si la chute de la glycémie est aussi rapide, il faut admettre l'action première au niveau des tissus; ce qui peut ne pas paraître étonnant puisque l'on ne passe pas de façon obligatoire par le foie en empruntant les voies sous-cutanées ou veineuse. Chez le chien comme chez le lapin on note rarement une élévation du glycogène hépatique. Chez le rat et la souris l'insuline provoque un effondrement de ce dernier. La dose employée fait varier les résultats : 0,1 unité diminue le taux, une à trois unités l'augmentent (Russel).

Un gramme de glycogène se fixe avec un peu plus de deux grammes d'eau, ce qui n'est guère inférieur à la teneur en eau des tissus. L'insuline amplifie fortement les mouvements du glucose et de l'eau, de même que les extraits d'hypophyse antérieure, l'hormone de croissance, l'hormone adréno-corticotrope et les stéroïdes.

Le foie retient du glucose pour en faire une forme condensée. La cellule hépatique possède un métabolisme général qui, qualitativement, est identique à celui de toutes les autres. Il est frappant de remarquer que, quelles que soient leurs fonctions, toutes les cellules de l'organisme, humain en particulier, ont un métabolisme des glucides, lipides ou protides qualitativement identique, passant par les mêmes stades. Or, actuellement nous avons tendance à ne plus séparer le fonctionnel du métabolique. Les réactions chimiques mises en jeu sont toutes soumises à l'action d'enzymes. La réaction est dirigée quantitativement par la quantité de ces enzymes et des corps en présence,

le pH et la température. Il est permis de penser que par la variation d'un ou plusieurs des facteurs, une réaction ou un groupe de réactions soient exacerbées, donnant à la cellule son caractère fonctionnel. La situation anatomique de l'organe peut présider à la distribution quantitative des substrats entrant en jeu, le stock d'enzymes et de coferments de la dite cellule déterminant l'autre facteur. Si l'on n'oublie pas les variations de pH et de température, qui ne sont pas identiques dans tous les points de l'organisme, on peut essayer de faire un rapprochement. Toutes les cellules font du glycogène, de l'urée, mais le foie en fait plus que les autres et pour les autres.

Les stades de transformation du glucose en glycogène sont ceux que l'on a décrits déjà au niveau de la cellule. Le foie fabrique du glycogène à partir du fructose comme à partir du glucose (faculté qui semble inhibée par les phosphates), aussi bien que des esters hexose-monophosphoriques, ou de l'acide lactique.

Pratiquement, tous les éléments ou presque que l'on rencontre au cours de la glycolyse peuvent être utilisés par le foie. Nous ne nous étendrons pas sur la néoglucogénèse, source non négligeable, si ce n'est pour signaler qu'elle est freinée par l'insuline et facilitée par l'A. C. T. H., l'hormone somatotrope et les gluco-corticoïdes.

Il a été très difficile de montrer expérimentalement ce pouvoir de synthèse. Le glycogène n'est pas réparti de manière homogène dans cet organe et varie largement selon les lobes. La salinité des liquides de perfusion employés est d'une grande importance, de même que le pH. Ces deux facteurs modifient la glycogénolyse autant que la vitesse de perfusion. Le lactose, le saccharose, l'arabinose ne permettent pas la synthèse. La glycogénolyse est le gros écueil de ces techniques. Des interruptions répétées de l'arrivée du sang de la veine porte, l'emploi d'anesthésiques au moment du prélèvement de l'organe sont autant de raisons de glycogénolyse.

En dehors de cette forme de réserve, le foie contient une grande quantité de glucides solubles, six à huit fois supérieure à celle rencontrée dans le sang. On peut alors supposer qu'il n'y a pas de diffusion libre.

L'emploi d'isotopes a montré que toutes les substances, même de réserve, étaient en perpétuel renouvellement.

II. — FACTEURS POSITIFS

Ceux-ci sont donc dominés par la glycogénolyse.

Glycogénolyse.

Le foie contient une amylase qui libère du glucose à partir du glycogène. Le glycogène serait dégradé en glucose, en polysaccharides réducteurs ou non et en maltose en quantité assez importante. On admet généralement la présence d'une glycogénolase qui fournit le maltose, transformé en glucose par une maltase. Il y aurait d'ailleurs plusieurs sortes d'amylases.

Rona et coll. ont envisagé la deuxième voie de dégradation possible, *la phosphorylation.* Nous retrouverons là encore les mêmes stades, à peu près, que dans les autres tissus. Des amylo-1-6-glucosidases et des phosphorylases détachent des molécules de glucose sous forme d'ester glucose-1-phosphate, puis des phospho-glucomutases forment le glucose-6-phosphate. Enfin, une glucose-6-phosphorylase libère le glucose avec une molécule d'acide phosphorique. C'est la présence de cette phosphorylase qui différencie les glycogénolyses hépatique et musculaire, car dans les muscles les esters phosphoriques sont destinés à la dégradation énergétique. La faible quantité d'acide phosphorique rencontrée dans le glycogène semble être la preuve de sa phosphorylation avant sa scission et pourrait être du glucose-6-phosphate.

On admet donc deux voies :

L'une simplement diastasique, l'autre par des phosphorylations.

Cette glycogénolyse paraît proportionnelle aux besoins.

Le glucagon.

On sait, depuis un certain temps déjà, que le pancréas est capable d'élaborer des substances hyperglycémiantes à côté de l'insuline.

L'origine alpha-insulaire du Glucagon est probable mais non certaine. L'administration quotidienne de $COCl_2$ par voie sous-cutanée ou intraveineuse provoque une diminution de 60 % du glucagon pancréatique s'accompagnant de lésions particulières des cellules alpha et d'une diminution de l'action hyperglycémiante des extraits, bien que le contenu en insuline soit respecté. La destruction de ces cellules alpha par la synthaline A ou le diéthylthiocarbamate provoque d'abord une hausse de la glycémie puis un effondrement de cette dernière.

Depuis les vieilles expériences de Collens et Murlin, il ne fait plus de doute que *le foie soit le lieu d'action principal du glucagon.* Ce dernier, injecté directement dans la veine porte, élève la glycémie mieux que l'injection dans les veines périphériques. Burger et Kramer ont démontré que ces injections provoquaient une diminution du glycogène hépatique et restaient sans effet après ligature des veines hépatiques. Le nombre et la qualité des confirmations que nous avons à l'heure actuelle, permettent d'affirmer avec certitude que le foie est le seul lieu de l'activité glycogénolysante de cette substance. Sutherland, Cori, Haynes et Olsen ont même décrit sur ces principes une méthode de dosage biologique. La réponse hyperglycémique est proportionnelle au contenu en glycogène du foie car son action est remarquablement diminuée sinon inexistante chez l'animal à jeûn ou lors de lésions marquées du parenchyme hépatique; l'effet est au contraire maximum chez l'animal bien nourri. L'hormone purifiée est efficace, même en très petite quantité. Lorsqu'on a obtenu un effet maximum sur des tranches de foie, l'addition ultérieure de glucagon, comme d'adrénaline, ne provoque plus de libération de glucose. Cette impossibilité de potentialisation fait donc penser que ces deux facteurs agissent probablement sur le même système.

Depuis Sutherland et Cori on sait que seule la phosphorylase subit l'in-

fluence du glucagon. La phosphoglucomutase et la glucose-6-phosphatase qui transforment aussi le glycogène en glucose ne sont pas touchées. La concentration en phosphorylase active d'une cellule résulte d'un équilibre entre l'inactivation de l'enzyme et sa réactivation, dans lequel les phosphates jouent un rôle prépondérant. L'action du glycogène sur ce système précis d'activation a pu être récemment confirmée *in vivo* par Cahill et coll.

On doit encore signaler une possibilité d'action directe du glucagon vis-à-vis de l'insuline. En effet, De Duve et coll. ont montré que la dose de glucose nécessaire pour maintenir une glycémie normale chez le lapin ayant reçu de fortes doses d'insuline, diminue si l'on ajoute de petites quantités de glucagon à la solution glucosée. Une injection de ce produit diminue de 30 % l'action de l'insuline.

Bien que se basant sur des résultats obtenus sur le diaphragme isolé de rat, dont on sait que le métabolisme est très particulier, Drury et coll. confirment une action extrahépatique et estiment que l'hyperglycémie produite pourrait être également due à la diminution de l'utilisation du glucose par les tissus. Il semble actuellement assez net que cette hormone soit inactivée par des tissus divers, le foie de grenouille en particulier. Dans les cellules, ce sont les mitochondries et les microsomes qui seraient les moins actives. Le glucagon paraît donc inactivé par un système enzymatique soluble du cytoplasme de différents tissus, grâce probablement à des groupements SH.

La sécrétion du glucagon est réglée, comme pour l'insuline, par le taux de glucose sanguin. Des expériences sur des animaux en circulations croisées laissent peu de doutes à ce sujet. La régulation de la production du glucagon est aussi influencée par la S. T. H. qui lèse les cellules bêta, et parallèlement augmente considérablement les cellules alpha du pancréas. La corticotrophine hypophysaire aurait une action semblable. La folliculine entraverait la sécrétion de l'hormone, la progestérone aurait une action inhibitrice.

Nous écrirons donc sur le schéma que le taux de glucose du milieu extracellulaire provoque au niveau du pancréas une sécrétion de glucagon qui agit sur le glycogène hépatique pour libérer du glucose. La S. T. H. et l'A. C. T. H. les corticostéroïdes, sont des facteurs positifs, la folliculine et la progestérone sont des facteurs négatifs.

L'adrénaline.

Le deuxième facteur positif de la concentration du glucose dans le milieu extracellulaire est toujours dû à une *glycogénolyse*. De la même façon que le taux de glucose déterminait au niveau du pancréas une sécrétion d'hormone hyperglycémiante, il se produit au niveau des glandes surrénales une sécrétion d'adrénaline qui se comporte sur le foie comme un corps glycogénolytique.

Dès 1902, Blum puis Herter montraient qu'une injection sous-cutanée ou intraveineuse de l'hormone médullaire des glandes surrénales provoquait une hyperglycémie suivie d'une glycosurie. Les travaux modernes ont montré que le cortex de cette glande participait aussi au métabolisme des glucides

par les cétostéroïdes qu'il contient, soit directement, soit par l'intermédiaire de l'hormone hypophysaire adrénocorticotrope désignée sous le nom d'A. C. T. H. Les animaux surrénalectomisés présentent une tendance à l'hypoglycémie variable selon les espèces, et qui s'accuse au cours du jeûne. Toutefois, de fortes doses d'adrénaline permettent à l'animal surrénalectomisé de ramener sa glycémie à la normale. Un phénomène étonnant a été noté par de nombreux auteurs : l'émotion déclenche chez l'animal privé de la partie médullaire des surrénales une hypoglycémie au lieu de l'hyperglycémie attendue, bien que l'adrénaline conserve sur ces animaux toute son activité.

Le parallélisme entre la quantité d'adrénaline injectée et l'hyperglycémie consécutive permet le dosage de cette hormone, aussi bien que son action d'accélération sur le cœur énervé. Cette dernière méthode a permis de mettre en évidence les phénomènes d'adrénalino-sécrétion au cours de l'hypoglycémie. Une injection intraveineuse, même faible, produit une hyperglycémie dont le maximum est atteint en 10 minutes et dont le retour à la normale est obtenu en moins de 55 minutes. Ceci pour une dose de 0,025 mg chez un lapin à jeûn. Une injection plus importante, 0,25 mg, provoque une hyperglycémie beaucoup plus importante, dont le maximum n'est atteint qu'en 40 minutes environ et qui dure au moins plusieurs heures. La voie sous-cutanée ralentit de beaucoup le phénomène.

La noradrénaline déclenche des variations nettement moins prononcées.

L'adrénaline, hormone de l'agression, dont nous connaissons l'importance dans le phénomène de fuite ou de lutte, complète la vaso-constriction splanchnique par cette hyperglycémie qui facilite le travail musculaire.

Les hormones du cortex surrénalien, de même que l'A. C. T. H., agissent dans le même sens que l'hormone médullaire Les agents qui stimulent la sécrétion adrénalinique, entraînent la sécrétion des autres.

Substance hyperglycémiante de Martino.

En 1927 Martino décrivait une autre substance hyperglycémiante du suc pancréatique. Cherchant s'il y avait de l'insuline, même dans la sécrétion externe pancréatique, il obtint en utilisant la méthode d'extraction de Sordelli et Delofeu une substance qui, par voie sous-cutanée, provoquait une très grande augmentation de la glycémie, parfois jusqu'à 80 % chez des lapins à jeûn depuis au moins 12 heures. Substance qui résistait à l'action des enzymes pancréatiques mais pas à la putréfaction et qui, fait remarquable, était absorbable à travers la paroi intestinale et dont l'absorption par le duodénum du pigeon provoquait une petite hyperglycémie. Les résultats obtenus par Di Stephano et Previtera permettent d'exclure l'origine bêta-cellulaire de la substance. L'hyperglycémie, même en présence d'insuline, s'exerce dans les 15 premières minutes. Les recherches de Cuzzocrea ne confirment pas l'identité de structure entre le glucagon et cette substance découverte par Martino. Ce serait une protéine de constitution chimique différente, cristallisable, qui ne contiendrait ni tryptophane, ni tyrosine, ni les acides aminés présents dans le glucagon. Elle n'est pas non plus comparable à l'amylase pancréatique.

Enfin, il reste un dernier rapprochement à faire entre l'hyperthyroïdisme et les augmentations du taux de glucose sanguin. Toutefois, l'ablation de la thyroïde ne modifie pas sensiblement la glycémie. Les animaux hypophysectomisés ont une glycémie très labile, et en cours de jeûne cela les conduit à une hypoglycémie que l'administration de thyroxine empêche totalement.

III. — FACTEURS ALÉATOIRES

Positif. L'apport alimentaire. — La dernière forme d'apport de glucose à l'organisme et, si l'on veut, au milieu extracellulaire, est *la source alimentaire*. Nous en dirons simplement quelques mots. Elle est l'objet d'une régulation on ne peut plus physiologique. Lorsque le taux de glucose sanguin diminue, l'homme est sujet à une hypoglycémie qui déclenche la sensation de faim. Rappelons que les sucres, au niveau de la muqueuse intestinale, sont phosphorylés grâce à l'action d'enzymes et en présence d'A. T. P., ce qui serait la forme de transfert à travers cette barrière. Il est connu que la thyroxine favorise nettement ce passage. Les différents glucides franchissent la barrière intestinale à des vitesses différentes, le glucose et le galactose étant absorbés le plus rapidement. Les polysaccharides sont déjà transformés avant leur absorption, Cl. Bernard l'avait montré.

Le glucose est ensuite drainé vers le foie où il sera stocké sous forme de glycogène, alors qu'une partie pourra rester dans le sang circulant.

Négatif. L'élimination urinaire. — Environ 200 g de glucose sortent chaque jour du torrent circulatoire avec le filtrat glomérulaire. Ce sucre est normalement réabsorbé presque entièrement dans les tubuli. Le galactose, pour sa part, ne l'est pratiquement pas. Pour expliquer le mécanisme, on a invoqué des phosphorylations ou l'intervention d'une mutarotase. Ces hypothèses manquent trop de fondement. La valeur du seuil rénal n'est pas constante chez un même individu et varie avec l'état fonctionnel du rein. La valeur de la glycémie joue un rôle car l'hyperglycémie abaisse souvent ce seuil et l'hypoglycémie le relève. Cette action n'est pas immédiate car des oscillations glycémiques antérieures continuent à influencer le seuil indépendamment de la valeur glycémique du moment.

IV. — CORRÉLATIONS NEURO-ENDOCRINIENNES (fig. 133)

Nous nous sommes déjà assez longuement étendus sur le rôle joué par le diencéphale dans les régulations neuro-endocriniennes. Or, nous venons d'envisager une régulation de la glycémie que nous pouvons maintenant schématiser en deux systèmes antagonistes :

L'un, *hyperglycémiant, sympathico-hormonal.*

Il comprend :

— L'hypophyse, par : l'hormone somatotrope, l'hormone corticotrope.

— La cortico-surrénale, par : les gluco-corticoïdes (type hydrocortisone).

— Le pancréas, par : le glucagon.

L'autre, *hypoglycémiant, vago-hormonal.*

Il comprend uniquement :

— le pancréas, par la sécrétion d'insuline.

Mais l'hypophyse, comme les surrénales et le pancréas, est sous le contrôle du système nerveux central. Nous avons étudié le rôle de la substance réticulée et du système nerveux central dans la sécrétion d'adrénaline.

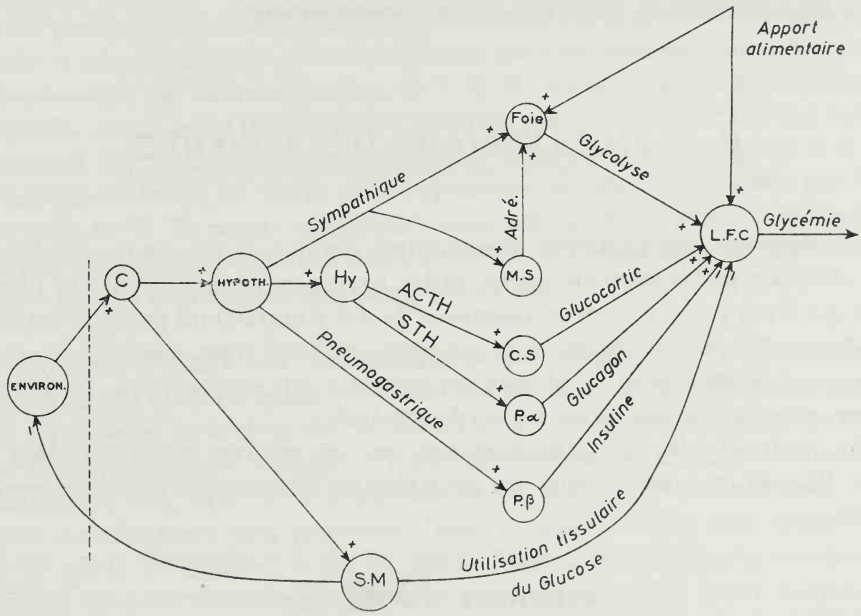


FIG. 133. — *Régulation globale de la glycémie.*

L. E. C. = liquide extracellulaire; *MS* = médullosurrénale; *C. S* = corticosurrénale; *P.* α = cellules α du pancréas; *P* β = cellules β du pancréas; *Hypoth.* = Hypothalamus; *Hy* = Hypophyse; *C* = cortex; *S. M* = Système moteur. Environ. = environnement.

Nous avons vu que les centres adrénalino-sécréteurs étaient sous le contrôle du cortex et de la réticulée et l'on comprend ainsi que des hyperglycémies d'origine centrale puissent s'observer en cas d'émotions ou de réflexe aux variations de l'environnement (voir p. 458).

— En cas d'excitation de l'hypothalamus, de sections au niveau des tubercules quadrijumeaux ou de la protubérance.

— Par la classique piqûre du 4e ventricule (improprement appelée piqûre diabétique de Claude Bernard, alors que c'est une hyperglycémie qu'elle provoque et non un diabète).

Inversement pour la sécrétion d'insuline, bien que des faits montrent manifestement la participation de facteurs centraux dont l'action est transmise au pancréas par l'intermédiaire du vague, cette participation est souvent rendue inappréciable par l'intensité de laréaction sympatho-adrénalinique, et les facteurs humoraux, au premier rang desquels se trouve l'hypoglycémie,

sont prédominants. Cependant, l'hyperglycémie provoquerait une excitation nerveuse centrale qui serait transmise par les vagues aux îlots de Langerhans. Mais le pancréas, greffé, énervé, répond parfaitement à une hyperglycémie, bien que plus lentement.

En résumé, si le rôle des facteurs hormonaux paraît dominer la régulation de la glycémie, on doit cependant conserver présente à l'esprit cette notion que, puisque c'est l'utilisation cellulaire du glucose qui demeure en définitive le but de cette régulation, c'est donc le comportement de l'individu au sein de l'environnement, sa réponse neuro-musculaire en particulier, qui réglera la glycogénolyse. Ainsi, le facteur positif de la régulation sera donc sous la dépendance de l'intégration corticale de ce comportement.

B. — MÉTABOLISME DES PROTIDES

La digestion des protéines alimentaires aboutit à des amino-acides qui sont absorbés par le système porte. Entre les repas, l'azote aminé du plasma est de 4 à 6 mg pour 100 ml et augmente de 2 à 4 mg/100 ml pendant un repas protidique. Ces amino-acides sont pris par les tissus (foie, intestins et reins). Six ou sept heures après, le plasma est revenu à son taux normal. La lymphe est une voie secondaire pour les acides aminés.

Ces amino-acides ne paraissent pas mis en réserve tels quels dans les tissus. Ils sont incorporés dans des protéines ou désaminés et secondairement oxydés.

SYNTHÈSE PROTÉIQUE

La structure de base des molécules protéiques est réalisée par la *liaison peptidique*, réunissant entre eux les amino-acides (voir p. 55). Cette synthèse des liaisons peptidiques réclame de l'énergie qui vient sans doute de l'A. T. P.

Un autre aspect de la synthèse protéique est la *transpeptidation*. Les transpeptidases sont des enzymes catalysant le transfert de l'acide glutamique contenu dans le glutathion à d'autres amino-acides. Le glutathion paraît donc jouer un rôle important dans la synthèse protéique.

Les cathepsines, enzymes protéolytiques, catalysent au contraire des réactions de *transamidation* qui permettent la formation de peptides.

La signification de ces réactions dans l'organisme est encore obscure. Il est cependant évident que tous les amino-acides d'une molécule protéique ne sont pas incorporés de la même façon. Il peut y avoir une destructuration partielle de la protéine, permettant le remplacement de certaines amino-acides par d'autres, sans que la chaîne entière soit détruite.

Rôle des Ribonucléoprotéines dans la synthèse protéique. — Nous renvoyons aux pages 62 et 93 où ce sujet a déjà été traité.

Action de certaines hormones sur l'utilisation des amino-acides. — Trois hormones au moins interviennent dans la synthèse protéique : l'*hormone hypophysaire de croissance* (S. T. H.), l'*insuline* et la *testostérone*. S. T. H. et Testostérone ont une action protéino-anabolique. Celle de la S. T. H. semble due à une diminution du catabolisme et un accroissement de la mise en réserve protéique. Celle de l'insuline est sans doute indirecte en favorisant la glycolyse qui, à son tour, est une source d'énergie pour la création des liaisons peptidiques. Quant aux 11-oxycorticostéroïdes, ils favorisent la destruction des amino-acides. Ils sont donc antiprotéino-anaboliques.

Le taux des amino-acides dans le sang peut être abaissé par l'injection d'insuline ou de S. T. H. Le même effet est réalisé par l'adrénaline. Luck et coll. pensent que cette dernière est la véritable cause de cette hypoamino-acidémie et que les autres hormones agissent par voie intermédiaire. On ne voit pas comment; car l'administration de T. S. H. réduit aussi le taux de l'amino-acidémie, ce qui laisse penser que la thyroïde aussi intervient dans son contrôle hormonal. Or, l'une et l'autre de ces deux substances « découplent » et nous serions plutôt tentés de croire que l'hypoamino-acidémie provoquée par l'insuline et la S. T. H. serait en rapport avec une mise en réserve cellulaire en vue de l'anabolisme protéique, alors que celle de l'adrénaline et de la S. T. H. serait due à l'insuffisance des phosphorylations.

Moyens d'étude du métabolisme protéique. — L'azote marqué (N^{15}) a fourni les principales informations au sujet. Il a permis de constater que synthèse et hydrolyse des protéines sont constantes et parallèles dans le foie et le muscle par exemple. Après administration d'amino-acides variés marqués au N^{15}, 10 à 12 % seulement de cet azote sont retenus dans l'organisme comme azote non protéique (urée et amino-acides non transformés). 28 % (pour la leucine) à 52 % (pour l'arginine) de l'azote marqué sont excrétés dans les urines dans les trois jours, mais 30 % (pour l'arginine) à 66 % (pour la lysine) sont incorporés dans les protéines de l'économie. Cependant, le poids de l'animal ne variant pas, on peut supposer que ces amino-acides ont seulement contribué à remplacer les protéines tissulaires, qu'un perpétuel échange (turnover) de leurs liaisons protéiques maintient dans un état stable et dynamique sans variation de structure ou de quantité.

L'hydrogène lourd (deutérium) et le soufre marqué (S^{35}) ont également été utilisés.

Balance protéique et azotée. — Les pertes en azote sont appréciées par l'analyse des urines et des fèces, et l'apport azoté par l'analyse de la ration alimentaire. Si les pertes équilibrent les apports, la balance est dite équilibrée. Quand l'apport diminue, un nouvel équilibre survient après quelques jours, dû à une diminution de l'excrétion urinaire.

— La balance positive se rencontre en période de croissance chez l'enfant ou pendant la convalescence et la grossesse.

— La balance négative caractérise les états de dénutrition, les états fébriles, la maladie post-agressive en général. L'organisme fait appel, pendant cette

phase catabolique, à ses réserves de « protéines labiles » et, quand celles-ci s'épuisent, à la fraction albumine des protéines plasmatiques. D'où l'inversion du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ dans le plasma.

Métabolisme des protéines plasmatiques. — Les protéines plasmatiques ont déjà été étudiées p. 165. Nous préciserons seulement ici quelques notions concernant leur équilibre dynamique.

La régénération de l'hémoglobine paraît être la première réaction de l'organisme qui récupère, avant celle des protéines plasmatiques. Il est donc nécessaire de fournir d'abord des globules si l'on veut rétablir la protéinémie normale.

Le foie régénère le fibrinogène facilement, mais les albumines sont plus difficilement synthétisées.

Il existe un *équilibre dynamique* dû au perpétuel échange entre les deux groupes de protéines : plasmatiques et tissulaires. Les unes peuvent se convertir en l'autre groupe et les études avec les ions marqués ont montré que les protéines plasmatiques ont la signification de protéines en transit pour l'utilisation cellulaire. Cela correspond assez exactement à la signification que nous avons donnée au liquide extracellulaire en général.

Les protéines plasmatiques qui traversent la paroi capillaire et gagnent les liquides interstitiels se retrouvent en partie dans le sang circulant quelque temps après. Elles y ont fait retour par la voie du système lymphatique.

B. — COMPORTEMENT D'ENSEMBLE DES ACIDES AMINÉS

Les amino-acides sont nécessaires à la synthèse de nouvelles protéines sanguines et tissulaires. De plus, certains d'entre eux sont utilisés spécifiquement à la synthèse d'hormones et d'enzymes.

Les uns sont absorbés comme tels par l'alimentation. D'autres doivent être synthétisés à partir d'autres substances. Ceux qui ne peuvent être synthétisés sont appelés « essentiels ».

Synthèse et interconversion.

Certains sont liés au métabolisme des hydrates de carbone. Certains acides α cétoniques formés au cours de ce dernier peuvent être convertis en acides aminés en remplaçant un oxygène en α par un groupe aminé. Beaucoup d'acides aminés non essentiels sont ainsi formés.

La transamination catalysée par des transaminases transfère un groupe aminé de l'acide aspartique ou glutamique par exemple à certains acides α cétoniques. La vitamine B_6 sert de coenzyme (cotransaminase). Par exemple :

$$\text{Acide glutamique} + \text{Acide pyruvique} \rightleftharpoons \text{ac. } \alpha \text{ cétoglutarique} + \text{alanine.}$$

(G. P. transaminase).

L'ac. α cétoglutarique, un des composés du cycle tricarboxylique, par amination à partir d'un donneur d'un groupe aminé donne de l'acide glutamique. Dans la réaction précédente lue de droite à gauche, l'alanine est le donneur. De même :

Acide glutamique + Acide oxaloacétique $\rightleftarrows$ ac. α cétoglutarique + ac. aspartique.
(glutamique-oxaloacétique transaminase G-OT)

L'activité des transaminases sanguines est augmentée dans certains états pathologiques. La réaction précédente est utilisée pour le dosage de la G-OT.

Meister et coll. ont mis en évidence d'autres types de transaminations au cours desquelles ce ne sont plus les acides glutamique et aspartique, mais l'asparagine et la glutamine, qui servent de donneurs du groupe aminé. Le transfert de l'azote α aminé à certains acides cétoniques s'accompagne du départ, en même temps, de l'azote amidé pour former de l'ammoniaque.

Il devient évident que glutamine et asparagine ont une importance considérable dans les réactions de transamination, au moins dans le foie. Excepté pour trois acides cétonique (pyruvique, α cétobutyrique et glyoxylique), la transamination entre glutamine ou asparagine et acides α cétoniques est considérablement plus rapide qu'avec l'acide glutamique. La glutamine transaminase exige elle aussi la présence de pyridoxal.

Les transaminations sont constantes et intéressent toutes les molécules protéiques de l'organisme. Après utilisation d'azote marqué, on s'aperçoit que la glutamine, l'asparagine et les ac. aspartique et glutamique sont les plus riches en azote marqué, ce qui s'explique par la part prédominante qu'ils prennent aux transaminations.

La désamination. — C'est l'enlèvement du groupe α aminé des amino-acides. Il constitue la première étape de leur catabolisme. C'est encore le foie qui en est le siège principal, mais le rein et, peut-être d'autres organes, la réalisent. Il existe des amino-oxydases spécifiques pour désaminer les amino-acides lévogyres et dextrogyres. Elles dépendent des flavoprotéines.

Les amino-acides dextrogyres qui ne sont pas naturels sont désaminés, puis réaminés pour donner une forme lévogyre utilisable. Mais expérimentalement chez l'animal il a été démontré que les amino-acides dextrogyres pouvaient être fournis comme seule source alimentaire d'amino-acides.

Décarboxylation. — Les amino-acides peuvent être transformés en amines par décarboxylation. La réaction est catalysée par des décarboxylases dépendant du pyridoxal. Cette réaction est caractéristique de l'attaque bactérienne des amino-acides.

Les amino-acides après avoir été désaminés peuvent être reconvertis en amino-acides, nous l'avons vu.

Ils peuvent être catabolisés directement en CO_2 et H_2O.

Ils peuvent être convertis en graisses ou en glucides.

Dans ce dernier cas il s'agit de la néoglucogénèse qui est catalysée par les 11 oxystéroïdes, comme la cortisone.

L'étude du rapport entre les quantités de dextrose et celles d'azote excrétées dans l'urine d'un animal rendu diabétique par la phloridzine, montre que l'ingestion de protéines augmente l'excrétion de sucre. Certains amino-acides sont convertis en sucre.

L'alimentation des animaux d'expérience avec certains amino-acides élève le taux d'acide acéto-acétique et de corps cétoniques. Ils paraissent métabolisés comme des graisses. Ils sont dits « cétogènes ».

Le sort de l'ammoniaque.

L'ammoniac libéré des amino-acides peut être réutilisé pour les aminations ou les transaminations ou bien excrété sous forme de sels ammoniacaux, en particulier dans l'acidose métabolique. La glutamine, et sans doute l'asparagine, sont d'excellents transporteurs d'ammoniaque pour éviter l'accumulation d'ammoniaque jusqu'à un taux toxique (voir p. 356).

La plus grande partie de l'NH_3 perdu par l'organisme est utilisée pour former de l'urée. Nous prions le lecteur de se reporter à la p. 354 en ce qui concerne le cycle de Krebs-Henseleit de formation de l'urée.

C. — MÉTABOLISME DE CERTAINS AMINO-ACIDES EN PARTICULIER

Il est intéressant d'étudier le sort de certains amino-acides qui possèdent un rôle métabolique original.

La glycine. — Amino-acide non essentiel.

Le foie et le rein possèdent une diastase, la glycine oxydase (flavoprotéine), qui désamine la glycine en acide glyoxylique. La glycine est anticétogène et glyco-formatrice. Son rôle est important dans :

— La synthèse de l'hémoglobine où elle participe à la formation du noyau pyrrole.

— La glycine peut dériver de la choline par la bétaïne.

— Elle peut être convertie en sérine.

— Elle participe à la synthèse des purines, de la créatine, et c'est un des constituants du glutathion. Celui-ci en effet est un tripeptide dû à la combinaison d'acide glutamique, de cystéine et de glycine.

— Elle se conjugue avec l'acide cholique pour former l'acide glycocholique, avec l'acide benzoïque pour donner l'acide hippurique.

— La glycine contribue à la synthèse des sucres à 5 atomes de carbone (pentoses).

L'alanine. — Il n'a pas de fonction très spécifique. Il n'est pas essentiel et peut être synthétisé à partir de l'acide pyruvique avec un donneur d'NH_2 comme l'acide glutamique. Il est anticétogène et glyco-formateur.

La Sérine. — Elle n'est pas essentielle. Elle peut dériver de la Sarcosine, mais l'acide phosphoglycérique formé au cours de la glycolyse peut également être un précurseur de la Sérine. Elle participe à la synthèse des purines et des pyrimidines. Elle est glyco-formatrice et donne de l'acide pyruvique sous l'action d'une sérine déhydrase.

La Thréonine. — Constituant de la majorité des protéines, est essentielle à la croissance. Comme la sérine, elle paraît être un véhicule du phosphate dans les phosphoprotéines.

Leucines. — Leucine et isoleucines sont des amino-acides essentiels. Ce sont les plus cétogènes des amino-acides.

La Valine. — Est également indispensable, mais son rôle est peu connu.

La Lysine. — Est un acide aminé essentiel.

L'arginine et l'ornithine ont été étudiées avec le métabolisme de l'NH_3 et l'uréogénèse.

Les acides dicarboxyliques : aspartique et glutamique. — Ils ne sont pas essentiels car facilement synthétisés. Mais ce sont les acides aminés les plus actifs dans les désaminations, réaminations, transaminations et la formation de l'ammoniaque et de l'urée.

— Ils sont glycogéniques : l'acide aspartique donne de l'ac. oxaloacétique, le glutamique de l'acide α cétoglutarique. Ces réactions sont réversibles (voir p. 519).

— Transamination : le rôle de l'acide glutamique et de la glutamine dans la formation de NH_3 dans le rein a été signalé. L'asparagine agit de la même façon.

Ils interviennent :

— Dans le fonctionnement du cycle tricarboxylique.

— Dans la formation de l'urée.

— Dans le fonctionnement nerveux central où ils permettent le transport transmembranaire du K^+.

L'acide glutamique est à l'origine de la formation de l'acide γ aminobutyrique (voir p. 137). Nous avons déjà envisagé alors le court-circuit de la réaction limitante entre acides α cétoglutarique et succinique au cours duquel prend naissance le G. A. B. A.

Proline et Hydroxyproline. — Amino-acides non essentiels. L'hydroxyproline apparaît dans le collagène.

Histidine. — Pas absolument essentielle. Les animaux peuvent survivre quelque temps sans Histidine dans leur alimentation, mais la croissance la rend nécessaire. Elle est glycogénique, mais lentement.

Avec un enzyme, l'Histidase, elle donne naissance à de l'acide glutamique, formique, et de l'ammoniaque.

L'Histidine est retrouvée en quantités importantes dans les urines. Mais surtout pendant la grossesse. Or, dans les toxémies cette histidinurie décroît.

La décarboxylation de l'Histidine donne naissance à l'Histamine. L'histaminase tissulaire détruit cette dernière.

Les composés de l'Histidine sont : l'ergothionéine, la carnosine et l'ansérine.

Les amino-acides soufrés : Méthionine et Cystéine. — Ce sont les sources principales du soufre dans l'organisme. La Méthionine est essentielle, pas la Cystéine qui peut être synthétisée.

— Méthionine. — C'est le principal fournisseur de groupe méthyl dans l'organisme. Ce groupe méthyl peut être transféré à d'autres composés pour la synthèse de choline ou de la créatine par exemple, pour les processus de détoxification comme la méthylation des dérivés pyridiniques.

Dans la transméthylation pour laquelle la méthionine joue le rôle de donneur de méthyl, elle doit être « activée », ce qui nécessite l'intervention d'A. T. P. et d'un enzyme.

Par déméthylation (perte d'un CH_3) elle donne naissance à l'homocystéine.

— Cystine. — Le groupe SH de l'homocystéine est transféré à la Sérine (transulfuration).

La transformation de deux radicaux SH en S—S, processus d'oxydation qui transforme la cystéine en cystine, est sans doute un processus important des phénomènes d'oxydo-réduction. De nombreux enzymes ont besoin d'un groupe SH libre pour maintenir leur activité. On connaît l'importance de ce groupe dans le coenzyme A.

La Taurine est dérivée de la Cystéine. Certaines affections métaboliques congénitales s'accompagnent d'excrétion urinaire exagérée de Cystine, mais aussi de lysine, arginine et ornithine. Dans d'autres affections, la Cystine s'accumule dans les tissus.

Phénylalanine et Tyrosine. — L'incapacité de les métaboliser correctement caractérise l'alcaptonurie. Les urines noircissent à l'air du fait de l'oxydation d'un produit intermédiaire, l'acide homogentisique. Cette affection est due à une déficience enzymatique héréditaire.

La Tyrosine est le précurseur direct des hormones médullo-surrénales aussi bien que de la Thyroxine. La décarboxylation de la Tyrosine fournit de la Tyramine, substance hypertensive.

La Mélanine dérive aussi de la Tyrosine.

Les phénols qui apparaissent dans les urines dérivent de la Tyrosine. Ils y sont conjugués avec les sulfates. La Tyrosine est elle-même excrétée par l'urine à l'état libre ou de sulfo-conjugué.

L'acide ascorbique et l'acide folique sont l'un et l'autre intéressés dans le métabolisme de la Tyrosine.

Tryptophane. — C'est le seul amino-acide contenant un noyau indole. C'est un amino-acide essentiel. La kinurénine est le principal produit de sa dégradation.

Mais une autre voie métabolique est la synthèse de la Sérotonine. La décarboxylation du 5-Hydroxytryptophane donne naissance à la 5-Hydroxy-

tryptamine (5 H. T. = sérotonine = entéramine). La Sérotonine est un puissant vaso-constricteur. Mais également elle est synthétisée par le cerveau puisqu'elle ne traverse pas la barrière hémato-méningée, et son action centrale paraît excitante.

La Sérotonine est métabolisée et excrétée sous forme d'acide 5-Hydroxyindolacétique. Cette réaction dépend d'une monoaminoxydase inhibée par l'Iproniazide.

Il paraît certain que la Sérotonine formée dans le cerveau est sous forme liée, hors d'atteinte de la monoaminoxydase. La réserpine la mobilise et la soumet alors à une destruction rapide par le précédent enzyme. La déplétion secondaire en Sérotonine expliquerait l'effet calmant de la réserpine.

La quantité d'acide 5-Hydroxyindolacétique urinaire est de 2 à 8 mg par jour chez l'homme et se trouve augmentée quand augmente la synthèse de la Sérotonine comme c'est le cas dans les carcinomes argentaffines de l'intestin. L'injection d'hormone somatotrope accroît l'excrétion urinaire aussi (Laborit et Jouany).

Origine de la créatine et de la créatinine. — La quantité de créatinine (créatine déshydratée) excrétée dans les urines de 24 heures est à peu près constante. Elle provient de trois amino-acides : la glycine, l'arginine et la méthionine. Sa synthèse a besoin de l'A. T. P., du magnésium et du glutathion-SH.

D. — MÉTABOLISME DES ACIDES NUCLÉIQUES ET DE LEURS DÉRIVÉS

Nous avons vu leur constitution et leur rôle dans la synthèse protéique (p. 62 et 93).

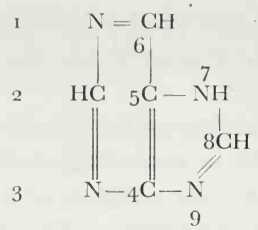
Digestion. — Des nucléases du suc pancréatique (voir p. 328) dégradent les acides nucléiques en nucléotides. Ce sont les ribo- et désoxyribonucléases. Certaines phosphatases intestinales enlèvent le phosphate des mononucléotides pour en faire des nucléosides.

Les nucléosides subissent alors l'attaque des nucléosidases qui libèrent l'adénine, la guanine d'une part, l'uracile, la cytosine ou la thymine d'autre part.

— Les purines et pyrimidines libérées (étudiées grâce à l'azote marqué : N^{15}) ne paraissent pas, excepté l'adénine, servir de précurseurs directs aux bases puriques et pyrimidiques des acides nucléiques de l'organisme. Les produits de dégradation des acides nucléiques dans les tissus ne sont pas réutilisés non plus.

— Les nucléosides et les nucléotides. Lorsque les bases puriques et pyrimidiques sont administrées, non libres, mais sous forme de nucléosides et nucléotides, elles peuvent s'incorporer à l'A. D. N. et à l'A. R. N.

Synthèse des purines et des pyrimidines. — Leur apport alimentaire n'est pas nécessaire. Elles peuvent donc être synthétisées par l'organisme. C'est même là leur principale origine,

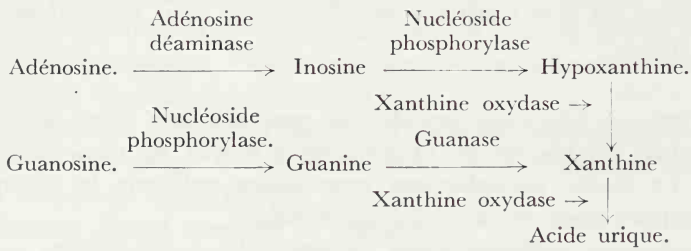


Noyau purine.

Purines. — C'est la glycine qui fournit les carbones en position 4 et 5 et l'azote en position 7. L'azote en 1 dérive de l'acide aspartique. Ceux en 3 et 9 de la glutamine. Le carbone en position 6 vient du CO_2 respiratoire, ceux en position 2 et 8 de la sérine sans doute ou de la glycine. Nous devons noter ici le rôle essentiel du CO_2 respiratoire et de l'acide aspartique.

Pyrimidines. — Leur synthèse commence avec la formation de l'acide carbamyl-aspartique, le même qui est impliqué également dans la synthèse de l'urée. Puis naissent l'acide orotique qui fournira l'acide uridylique, puis cytidylique et thymidylique.

Catabolisme des purines et pyrimidines. — **Purines.** — Une adénosine-déaminase transforme l'adénine en inosine qu'une phosphorylase transforme en hypoxanthine. Une nucléoside-phosphorylase transforme la guanosine en guanine, et une guanase, cette dernière en Xanthine. Une Xanthine-oxydase donne de l'acide urique à partir de la Xanthine.



Pyrimidines. — Siègent surtout dans le foie.

L'apport alimentaire de Thymine ou d'A. D. N. augmente l'excrétion d'acide β amino-isobutyrique. Cet acide et la β alanine semblent être les produits terminaux du catabolisme de l'uracile, de la cytosine et de la thymine.

Chez les Oiseaux et les Reptiles, l'aboutissant principal du métabolisme azoté est, non pas l'urée, mais l'acide urique.

L'acide urique étant peu soluble, il tend à précipiter dans l'urine humaine, donnant naissance à des calculs rénaux. Les urates sont beaucoup plus solubles. L'élévation du taux de l'acide urique dans le sang et l'urine peut donner naissance à la « goutte ».

Appendice. — L'étude schématique que nous venons de faire du métabolisme azoté, nous permet de préciser certains faits encore peu classiques et cependant importants du point de vue nutritionnel. On a sans doute trop insisté jusqu'ici sur « l'essentialité » de certains amino-acides, ce qui amena à se désintéresser quelque peu, du point de vue nutritionnel, des acides non essentiels. Or, il nous apparaît que ceux-ci, et parmi eux l'acide aspartique d'abord, l'acide glutamique ensuite, ont un rôle capital à jouer dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Celles-ci font partie intégrante de l'A. D. N. et de l'A. R. N. et nous savons que la synthèse protéique est commandée par ces derniers. Le jeûne diminue considérablement les quantités d'A. R. N. et d'A. D. N. du foie et il apparaît, expérimentalement, que l'apport préférentiel d'acide aspartique, glutamique, et de glycocolle, favorise leur resynthèse et à partir d'eux l'utilisation anabolique du pool des acides aminés (Laborit et coll.). Par ailleurs, le rôle de l'acide aspartique dans les transaminations apparaît prédominant.

Ainsi, à côté de l' « indispensabilité » de certains substrats, on peut entrevoir la possibilité d'intervenir sur la synthèse protéique en favorisant la synthèse des acides nucléiques par un apport d'acides aminés considérés comme non essentiels, mais le devenant indirectement.

C. — MÉTABOLISME DES GRAISSES

On comprend sous le terme de « graisses » dans l'organisme, les graisses neutres (triglycérides), les phospholipides et les stérols.

Leur haut pouvoir calorigène en fait une source essentielle d'énergie et leur mise en réserve ainsi que leur utilisation sont la conséquence de processus dynamiques de synthèse et de dégradation. Comme source énergétique, leur importance est sans doute plus grande que celle des hydrates de carbone mais il faut rappeler qu'une quantité minima d'H. de C. doit être utilisable pour que cette source soit elle-même utilisée.

Nous renvoyons à la page 52 pour leur classification et à la page 330 pour tout ce qui concerne leur absorption intestinale. Rappelons seulement la distinction importante entre *acides gras saturés*, c'est-à-dire ne contenant pas dans leur chaîne de double liaison; leur formule générale est : $Cn\ H_{(2n+1)}$ COOH et les *acides gras non saturés* qui contiennent dans leur formule une ou plusieurs doubles liaisons. Leur formule générale est : $Cn\ H_{(2n-x)}$ COOH.

A. — LA LIPÉMIE

(*Fig.* 134.)

De même que pour les autres substrats, le sang va servir d'intermédiaire mobile entre les organes d'absorption et de mise en réserve et les cellules utilisatrices.

Nous avons vu page 165 que les lipides plasmatiques sont liés aux protéines. 8 % des protéines plasmatiques sont des lipoprotéines (3 % des α globulines, 5 % des β globulines).

Dans une lipoprotéine, plus la quantité de graisse est grande plus sa den-

sité est faible. Les β lipoprotéines ont une densité plus faible (inférieure à 1,063) que les α lipoprotéines qui, contenant moins de graisses et plus de protéines, ont une densité plus élevée (> 1 063).

Gofman et coll. en utilisant l'ultracentrifugation ont montré que les lipoprotéines plus riches en graisses, donc plus légères, restent en surface. Dans une solution de NaCl d'une densité de 1.063, la migration d'une molécule de graisse sous l'action de la centrifugation à une température connue (26° C) s'exprime en unité Svedberg (unité Sf.). Celle-ci est égale dans ces conditions à 10^{13} cm par seconde par dyne et par gramme.

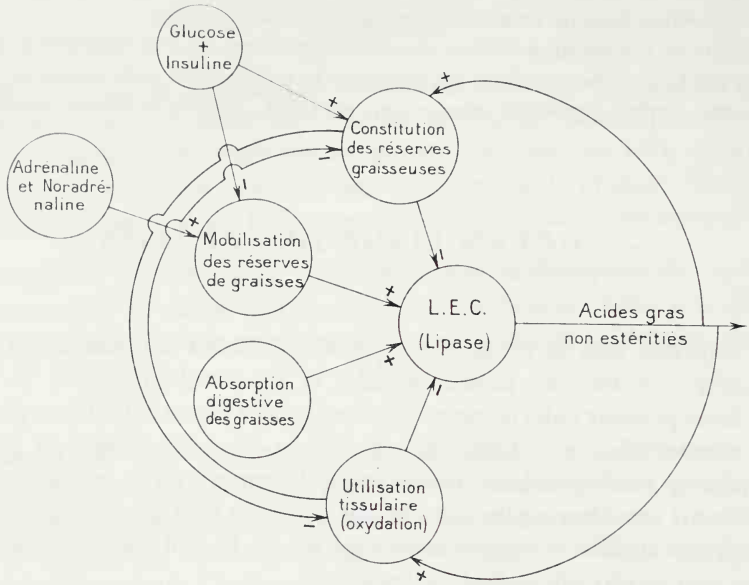


FIG. 134. — *Régulation du taux des acides gras non estérifiés du plasma.*

Les lipoprotéines de faible densité sont caractérisées par des unités Svedberg > 10 (Sf. 10).

Les triglycérides qui proviennent en majeure partie des graisses alimentaires sont transportés dans le plasma sous forme d'hémoconies (chylomicrons) et de lipoprotéines de faible densité. Le cholestérol migre surtout avec ces dernières, moins avec les deux lipoprotéines à haute densité.

Le *facteur clarifiant* du sérum est une lipase. La lactescence du sérum après un repas résulte de l'augmentation de sa concentration en triglycérides et en lipoprotéines à Sf. élevé. La clarification du sérum résulte alors de l'hydrolyse des triglycérides qui donne naissance au glycérol et acides gras non estérifiés. Ces derniers sont transportés dans le plasma par les albumines jusqu'aux différents tissus qui les oxydent ou les reconvertissent en lipides pour les mettre en réserve.

Cette clarification post-prandiale du plasma est due à une lipase qui catalyse l'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons. Cette réaction est rapide si le récepteur approprié des acides gras non estérifiés, à savoir les albumines, est en quantité suffisante.

L'héparine paraît liée à la molécule enzymatique agissant comme un cofacteur essentiel de la lipase. Il paraît certain que si la clarification sérique est apparente, l'action lipasique au sein des tissus n'est pas moins prépondérante. La lipase est présente en quantité importante dans tous les tissus adipeux, moins abondante dans les autres tissus, absente dans le foie.

L'action de l'enzyme tissulaire aboutit à la libération d'acides gras non estérifiés par hydrolyse des triglycérides présents dans les dépôts graisseux. La lipase peut être inhibée in vitro par la protamine, le D. F. P. et le cholate de Na.

Métabolisme des acides gras non estérifiés du plasma. — Ceux-ci sont essentiellement représentés par les acides palmitique, stéarique et oléique. On comprend pourquoi tout événement obligeant l'organisme à faire appel à ses graisses, le jeûne par exemple, va se caractériser par un accroissement de leur concentration plasmatique. Inversement, l'ingestion de graisses ou d'une source énergétique quelconque abaisse cette concentration. Les acides gras non estérifiés *sont la forme de transport plasmatique* des lipides mobilisés, des réserves tissulaires jusqu'aux différents tissus, en vue de leur oxydation, source énergétique pour leur activité.

Le « turnover » de ces acides gras non estérifiés est rapide. Tous les tissus des organismes de mammifères peuvent les oxyder complètement en CO_2 et H_2O. Certains tissus comme le myocarde paraissent les utiliser préférentiellement.

Au cours du jeûne, les acides gras plasmatiques sont prélevés par les tissus qui les utilisent, et inversement d'autres tissus en libèrent dans le plasma, maintenant ainsi l'homéostasie lipidique.

L'administration de glucose et d'insuline diminue leur taux plasmatique et inhibe leur libération à partir des dépôts graisseux tissulaires. Adrénaline et noradrénaline au contraire augmentent leur taux plasmatique (fig. 134).

Chez les diabétiques sans acidose, leur taux plasmatique est élevé; il l'est encore plus chez les acidosiques avec cétonurie. Les obèses non diabétiques ont également un taux plasmatique élevé d'acides gras non estérifiés.

B. — MOBILISATION ET MISE EN RÉSERVE DES GRAISSES

A l'inverse de ce qui se passe pour les hydrates de carbone, le foie n'est pas un lieu de mise en réserve pour les graisses. S'il l'est, c'est la conséquence d'un processus pathologique. Les dépôts graisseux se font surtout dans le tissu sous-cutané, la cavité abdominale (grand épiploon, mésentère) et dans les espaces intermusculaires.

Suivant les organes, le rapport entre les graisses saturées et non saturées varie. Dans le foie, ce sont surtout des graisses non saturées. Dans le tissu sous-cutané, et la cavité abdominale surtout, des graisses saturées. On rencontre plus de graisses non saturées chez les animaux vivant dans les climats froids.

Bien que chaque animal fasse sa graisse à lui, il existe une certaine tendance à ce que les graisses mises en réserve ressemblent aux graisses ingérées.

Rôle des sécrétions hormonales (*Fig.* 135). — Le rôle de la *thyroïde* est connu. L'hyperthyroïdisme s'accompagne d'une diminution rapide des réserves graisseuses et d'une tendance à une diminution du taux de la lipémie et de la cholestérolémie. Les phénomènes inverses se rencontrent dans l'hypothyroïdisme.

L'hormone de croissance injectée au rat hypophysectomisé provoque après quelques heures une élévation des acides gras non estérifiés du plasma. Ils proviennent des réserves lipidiques tissulaires. Cette mobilisation des réserves

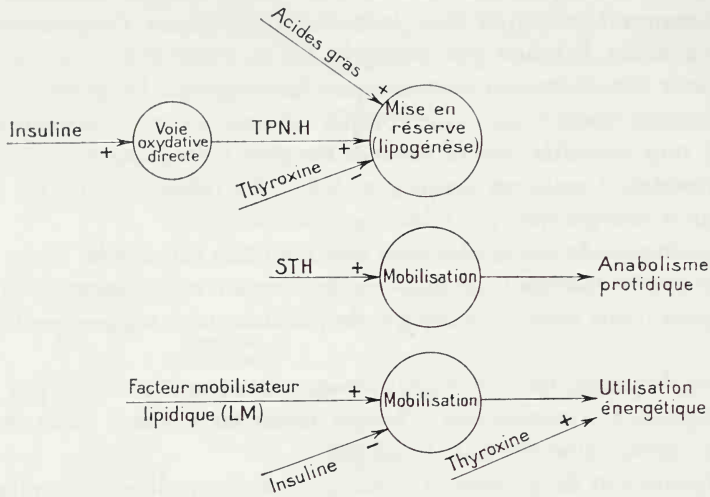


FIG. 135. — *Actions hormonales sur le métabolisme lipidique.*

lipidiques par la S. T. H. fournit une source énergétique à l'effet protéino-anabolique de l'hormone.

Le lobe postérieur de l'hypophyse élabore une hormone qui mobilise les triglycérides des dépôts abdominaux. Elle a été appelée hormone de mobilisation lipidique (lipid mobiliser ou L. M.) par Zarafonetis, Miller, Seifter et coll. On la trouve dans l'hypophyse et dans le plasma chez les sujets soumis à une agression, en particulier traumatique ou chirurgicale.

Les 11 oxystéroïdes surrénaux sont les promoteurs de la libération hypophysaire de L. M. Ainsi, à la suite d'une agression la sécrétion hypophysaire d'A. C. T. H. provoque la sécrétion surrénalienne de corticostéroïdes qui eux-mêmes initient celle de L. M.

Mais si les dépôts graisseux abdominaux libèrent des triglycérides, il semble que les dépôts sous-cutanés et périrénaux libèrent des acides gras non estérifiés qui pourraient être à nouveau utilisés pour reconstituer les dépôts graisseux mésentériques et épiploïques. On se souvient aussi que l'adrénaline et la noradrénaline (abondamment libérées au cours des agressions) provoquent une élévation également du taux des ac. gras non estérifiés plasmatiques.

— Les **hormones sexuelles** interviennent aussi dans le métabolisme des graisses. La femme en âge d'activité génitale a plus d'α lipoprotéines et moins de β lipoprotéines que l'homme de même âge. La différence disparaît après la ménopause. Les maladies coronariennes sont également moins fréquentes chez la femme.

Chez le mâle en l'absence des testicules, la mobilisation des graisses en réponse au jeûne ne se fait pas. La réponse aux agressions ou à l'administration d'extraits hypophysaires reste cependant inchangée.

Mise en réserve. — Winograd et Renold ont montré qu'in vitro la synthèse lipidique (lipogénèse) est stimulée par l'insuline qui paraît avoir une activité préférentielle sur le tissu adipeux. Dans ces expériences la lipogénèse n'était stimulée par l'insuline qu'en présence de glucose.

Les réactions de réduction nécessaires à la synthèse des longues chaînes d'acides gras ont besoin d'un donneur d'hydrogène : c'est le TPN-H et nous avons vu que ce dernier était plus efficacement synthétisé par la voie oxydative directe. Nous avons également signalé que l'insuline + glucose semblaient favoriser cette voie oxydative directe, qui fournit du TPN-H favorisant ainsi la lipogénèse.

Milstein a tenté de distinguer au cours de la lipogénèse, dans le tissu adipeux, les quantités de glucose disparaissant par la voie oxydative directe ou par la voie glycolytique normale, en comparant la vitesse d'oxydation du glucose-1-C^{14} à celle du glucose-6-C^{14}. Il constata ainsi que la voie oxydative directe est très active chez le rat normalement alimenté, mais que le jeûne diminue cette activité métabolique alors que l'oxydation du glucose par la voie d'Embden-Meyerhof n'est pas influencée par le jeûne. L'administration de *cortisone* a le même effet que le jeûne. Dans le foie par contre, rien ne change dans les mêmes conditions expérimentales. Ces faits expérimentaux viennent à l'appui de cette idée que la lipogénèse est étroitement liée à l'oxydation du glucose par la voie oxydative directe qui lui fournit l'apport indispensable de TPN-H.

On conçoit également la nécessité et l'importance du glucose dans l'établissement de la lipogénèse. Celle-ci se trouve très diminuée par une ration trop exclusivement (90 %) lipidique et insuffisamment hydrocarbonée.

Les acides gras essentiels. — G. Burr et Burr O. en 1929, montrèrent que des rats soumis à une alimentation sans graisses cessaient de grandir et présentaient des lésions cutanées, rénales, et ne se reproduisaient plus. L'apport de 100 mg par jour d'acide linoléique et arachidonique fait disparaître ces troubles. C'est ainsi qu'on en vient à considérer que ces acides gras non saturés ainsi que l'acide linolénique sont indispensables, « essentiels ». Mais il est probable que seul l'acide linoléique, qui peut donner l'arachidonique par addition d'acétate, est indispensable.

Il est connu que la désaturation des graisses par l'introduction de doubles liaisons dans les chaînes d'acides gras, est réalisable dans l'organisme. Mais il semble impossible d'introduire cette double liaison au niveau du groupement méthyl à l'une des extrémités de la chaîne.

Les acides gras non saturés paraissent avoir un rôle biologique important. Ils paraissent abondants dans les tissus où des divisions cellulaires rapides apparaissent. Les lipides testiculaires en sont riches. Une déficience en acides gras essentiels provoque des lésions de la membrane mitochondriale, qui sont analogues à celles qui apparaissent sous l'action de la Thyroxine. Le résultat en est une diminution des phosphorylations et un accroissement des oxydations qui n'est peut-être pas étranger à l'accroissement de production thermique noté chez les animaux déficients en acides gras essentiels.

Les régimes riches en graisses saturées (généralement d'origine animale) élèvent le cholestérol sanguin, ceux riches en graisses non saturées (d'origine végétale), surtout ceux contenant les acides gras essentiels, diminuent le taux de cholestérol sanguin. L'absorption d'acides gras essentiels augmente aussi le temps de coagulation et l'activité fibrinolytique du sang.

Il existe certaines corrélations entre l'athéromatose et le métabolisme des graisses. Une hypercholestérolémie prolongée paraît un facteur prédisposant. Les acides gras essentiels paraissent utiles au transport et au métabolisme du cholestérol. Gordon a étudié les stéroïdes fécaux et les acides biliaires qui sont les produits d'excrétion principaux du cholestérol. Il pense que les acides gras non saturés favorisent le catabolisme et l'excrétion des stérols. Quand ils sont estérifiés au cholestérol, ils réalisent son émulsion et son incorporation dans des lipoprotéines sériques, indispensables à son transport au foie, où il est oxydé, et à son excrétion biliaire.

C. — RÔLE DU FOIE DANS LE MÉTABOLISME DES GRAISSES

Le foie n'est pas le seul organe capable d'oxyder complètement les graisses. Si parfois des quantités importantes de graisses s'y déposent, c'est qu'une perturbation de la mobilisation des graisses d'origine hormonale ou nerveuse est en cause, comme dans le jeûne ou le diabète grave, dans certaines intoxications hépatiques (chloroforme, arsenic, tétrachlorure de carbone, phosphore, etc...) ou bien encore lorsque manquent dans l'alimentation certains facteurs dits « lipotropes ». Il semble que c'est un défaut d'oxydation des graisses par le foie qui provoque leur accumulation dans cet organe.

Certains régimes riches en cholestérol, en hydrates de carbone, en graisses, pauvres en protéines, peuvent provoquer l'apparition de foie gras allant jusqu'à la nécrose hépatique, surtout si la vitamine E est absente de l'alimentation. Le « facteur 3 » de Schwartz, composé organique contenant du sélénium, est capable à petites doses d'en empêcher l'apparition, ce qui laisse penser que le sélénium agit comme cofacteur dans les réactions enzymatiques cellulaires.

L'alcoolisme sensibilise le foie aux erreurs de régime. L'évolution de l'infiltration graisseuse du foie vers la sclérose aboutit à la cirrhose, dans laquelle les régimes riches en protéines et en hydrates de carbone jouent un rôle bénéfique.

Certains facteurs préviennent l'infiltration graisseuse du foie : ce sont les *facteurs lipotropes*. La *choline* est le plus important. La lécithine, expérimentalement, a aussi un rôle protecteur. Elle contient de la choline dans sa molécule.

Celle-ci faciliterait la formation de phospholipides dans le foie. Chez le rat, l'absence de choline diminue la capacité de la glande à oxyder les acides gras. Quand la choline est ajoutée à l'alimentation, cette incapacité disparaît. Cette action de la choline est valable également pour le rein et le cœur. Elle provoquerait la formation d'une lipoprotéine contenant de la lécithine indispensable aux mitochondries pour oxyder les acides gras.

Transméthylation. — Les substances qui fournissent un groupe *méthyl* labile agissent comme des agents lipotrophiques en contribuant à la synthèse de la choline. La méthionine est une de ces substances. La Bétaïne, produit d'oxydation de la choline, est également un donneur de groupe méthyl, mais probablement en donnant la méthionine. Inversement, la choline peut donner un groupe méthyl, mais elle doit d'abord être oxydée en bétaïne. Les vitamines B^{12} et C sont nécessaires à cette oxydation.

Les groupes méthyl labiles peuvent être perdus par leur transfert sur d'autres composés qui sont excrétés ou bien peuvent être détruits par oxydation.

Ainsi, l'action lipotrope des protéines (régimes riches en protéines dans le traitement des cirrhoses) est liée au rôle de la méthionine, du glycocolle et de la sérine qui contribuent à la synthèse de la choline. D'autres acides aminés cependant, ont aussi leur intérêt : la thréonine.

L'inositol est également lipotrope, mais uniquement chez l'animal dont l'infiltration graisseuse du foie est en relation avec une alimentation sans graisses. On ne sait par quel mécanisme.

Dragstedt a isolé un facteur lipotrope dans le pancréas qu'il a nommé « hormone lipocaïque », différent de la choline. Certains travaux récents auraient montré qu'il s'agit d'un enzyme protéolytique. L'infiltration graisseuse du foie ne se produirait pas chez l'animal dépancréaté et maintenu sous insuline si l'on ajoutait à l'alimentation de la papaïne par exemple. Cela montre que son apparition est sans doute en rapport avec une absorption défectueuse des protéines. Il est également interdit, dans ce cas, par l'apport de méthionine ou de choline dans l'alimentation.

Les phospholipides. — Leur synthèse commence par la phosphorylation de la choline pour la synthèse des lécithines, ou de l'éthanolamine pour la synthèse des céphalines. Les bases phosphorylées réagissent alors avec la cytidine triphosphate pour former la cytidine de phosphocholine ou d'éthanolamine, qui réagissent avec un diglycéride pour fournir la lécithine ou la céphaline.

E. — OXYDATION DES GRAISSES

Elle nécessite vraisemblablement d'abord l'hydrolyse des graisses en glycérol et acides gras. Le *glycérol* sera converti en glycogène dans le foie.

L'oxydation des *acides gras* se fait probablement dans les mitochondries. Les théories les plus anciennes faisaient appel à la β oxydation de Knoop qui prétend que la chaîne d'acides gras est dégradée par étapes successives

où sont *libérés* les deux derniers atomes de carbone. Ainsi, l'acide stéarique (18 atomes de carbone) serait oxydé en acide palmitique (16 atomes de carbone), etc... jusqu'à ce que la chaîne entière ait donné du CO_2 et de l'eau. Cette conception est encore valable, avec quelques précisions :

Il faut d'abord que l'acide gras soit « activé » en formant un dérivé avec le coenzyme A, ce qui nécessite la présence d'A. T. P. Cet acide gras activé subit alors la β oxydation qui donne naissance à une molécule d'acétyl Co. A. (acétate actif) et à un acide gras plus court de deux atomes de carbone.

On sait que l'acétyl Co. A. peut alors entrer dans le cycle tricarboxylique.

Les *enzymes*, qui assurent l'activation des acides gras, sont appelés *thiokinases*. Puis entrent en jeu des *deshydrogénases* sur l'activité desquelles il semble que les groupes SH ont une influence importante. Les inhibiteurs de ces derniers réduisent l'activité enzymatique, qui est rétablie par le glutathion.

L'ω oxydation de Verkade suppose une oxydation à l'autre extrémité de la chaîne de l'acide gras, c'est-à-dire sur le CH_3.

F. — ACIDOCÉTOSE

Dans des conditions métaboliques normales, les corps cétoniques (acide acéto-acétique, β Hydroxybutyrique et acétone) sont produits en petite quantité et excrétés dans l'urine en quantité moindre que un milligramme par 24 heures.

Mais quand l'utilisation des hydrates de carbone est perturbée comme dans le diabète ou dans le jeûne lorsque les réserves hydrocarbonées sont déprimées, l'organisme utilise de plus grandes quantités de graisses. D'autre part, le cycle tricarboxylique ne trouve plus son matériel d'entretien (Pyruvate et oxaloacétate). Les produits du catabolisme des acides gras ne peuvent plus être oxydés aussi parfaitement dans le cycle oxydatif et les résidus sous forme de corps cétoniques apparaissent.

Le foie en est une source importante. Mais l'oxydation extrahépatique des corps cétoniques peut être réalisée par certains tissus comme le muscle et le cœur qui peuvent ainsi trouver en eux un matériel énergétique. En effet, l'acétate actif (acétyl Co. A.) est désactivé dans le foie par un enzyme (déacylase) qu'on ne trouve à haute concentration que dans cet organe et sa réactivation qui nécessite un autre enzyme (thiophorase ou Co. A transférase) est absente dans le foie. Or, cette dernière diastase est présente dans les autres tissus.

Nous savons que ces corps cétoniques vont perturber l'équilibre acide-base (voir p. 183) et provoquer l'acidose. Il est donc essentiel, pour faire disparaître l'acidocétose, de rétablir un métabolisme hydrocarboné normal. C'est le rôle des hydrates de carbone et de l'insuline.

Métabolisme des corps cétoniques. — L'acide acéto-acétique peut servir de précurseur aux acides gras. Sa décarboxylation produit de l'acétone, laquelle par oxydation peut donner de l'acide pyruvique qui pénè-

tre alors comme de coutume dans la chaîne glycolytique. Enfin, l'acétone peut fournir un résidu à un ou deux atomes de carbone. Dans ce dernier cas il y a formation intermédiaire de propanediol.

G. — MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL

L'alimentation le fournit uniquement par les graisses animales à la dose de 0,3 g par jour environ. Nous en avons déjà étudié l'absorption (voir p. 331). Nous avons vu (p. 329) que le suc pancréatique contient une cholestérolestérase qui catalyse la formation des esters de cholestérol avec les acides gras. Sous la forme d'hémoconies, il passe par la circulation lymphatique. La propriété des acides non saturés d'abaisser le taux sanguin du cholestérol vient sans doute du fait que lorsque le cholestérol est estérifié par eux, il est plus facilement émulsionné et en conséquence incorporé aux lipoprotéines qui le transportent au foie où il est oxydé est excrété par la bile.

Son dépôt dans les tissus vasculaires aboutit à l'athérosclérose.

Synthèse du cholestérol. — Le foie en est l'organe principal. Mais d'autres tissus comme le cortex surrénal, la peau, l'intestin, les testicules, peuvent réaliser aussi cette synthèse. La synthèse par le foie est très rapide.

Le fait que la restriction de l'apport alimentaire en cholestérol ne diminue nullement son taux sanguin, montre que la synthèse endogène est la source principale de ce dernier.

Son précurseur direct est l'acétate. Le groupe isopropyl de l'acide isovalérique aussi. Wright en 1956 montra que la β-hydroxy-β-méthyl-α-valérolactone en donnant naissance à l'acide mévalonique était également un élément essentiel de la synthèse du cholestérol.

Excrétion. — Le foie synthétise le cholestérol et le livre au sang. Mais il le prélève dans ce sang pour l'excréter dans la bile sous forme de cholestérol ou d'acide cholique. Une petite quantité seulement est excrétée dans l'urine, la peau et les sécrétions intestinales.

L'acide cholique est combiné à la taurine pour donner de l'acide taurocholique et à la glycine pour donner de l'acide glycocholique.

Actions hormonales sur le métabolisme du cholestérol. — La thyroïde diminue l'hypercholestérolémie et ralentit les processus athéroscléreux. L'hypocholestérolémie est caractéristique de l'hyperthyroïdisme.

— Les œstrogènes interdisent expérimentalement les processus athéromateux coronariens mais pas aortiques.

— Le pancréas. — Dans le diabète non équilibré, on constate hyperlipémie et hypercholestérolémie.

— L'hypophyse et les surrénales agissent sur le métabolisme du cholestérol comme sur celui des graisses (voir p. 382 et 398).

G. — APPENDICE

On peut s'interroger sur le fait que l'alimentation du cycle tricarboxylique en fragments en C_2 provient de deux sources : de l'acide pyruvique, c'est-à-dire des hydrates de carbone d'une part, de l'oxydation des graisses d'autre part. Ce cycle est évidemment incapable de « choisir » entre un fragment en C_2 d'origine hydrocarbonée ou lipidique.

De la même façon, on sait qu'en cas d'alimentation hydrocarbonée prédominante, l'appel à la réserve énergétique des graisses est faible et que c'est l'inverse au cours du jeûne ou en cas d'alimentation lipidique prédominante. Comment le métabolisme peut-il régler son choix? Nous proposons le mécanisme suivant pour expliquer ce phénomène :

En cas d'apport glucosé important, la sécrétion insulinique est excitée. Or, l'insuline favorise l'entrée dans la voie oxydative directe du glucose-6-phosphate. Cette voie est économique en glucose puisqu'elle peut se reconstituer à partir du fructose (voir p. 107). D'autre part, il est admis que c'est elle qui permet la réduction du T.P.N. en T.P.N.H_2. et ce dernier est également à l'origine de la synthèse des chaînes d'acides gras, à l'origine de la lipogénèse. On peut en conclure que tout apport hydrocarboné déclenchant la sécrétion d'insuline, et favorisant ainsi la lipogénèse, limitera le catabolisme lipidique. Le cycle tricarboxylique n'aura pas à «choisir» entre deux fragments en C_2 d'origine différente. Quand l'un se présente à lui, l'autre, du même coup, se raréfie.

Quand, au cours du jeûne, les réserves hydrocarbonées seront épuisées, les fragments en C_4 proviendront des protides et les fragments en C_2 des lipides.

Krebs insistait récemment sur le fait qu'au cours des cétoses (du jeûne, du diabète, des intoxications, de l'effort musculaire prolongé) on ne trouvait dans les cellules aucune diminution de l'oxaloacétate. Quant à l'acétylcoenzyme A, bien au contraire dans ces cas, venu des graisses, il paraît surabondant et c'est ce fragment acétyl qui, ne pouvant pas être entièrement brûlé, du fait de son abondance, dans le cycle tricarboxylique, est à l'origine de la cétose. En effet, l'insuffisante quantité d'insuline diminuant l'activité de la voie oxydative directe, aboutit à une diminution du T.P.N.H_2., interdisant les possibilités de lipogénèse à partir des fragments acétyl. En résumé, ce qui, dans cette hypothèse, limiterait normalement l'oxydation des graisses, c'est leur synthèse.

Il y a peut-être là, pour le métabolisme de l'hibernant, des faits à retenir. Ils nous ont conduit, en thérapeutique, post-opératoire en particulier, à l'administration systématique *d'insuline et de glucose* sous forme hypertonique le plus souvent. On imagine en effet l'importance de la voie oxydative directe, régie par l'insuline et en conséquence le parasympathique, dans l'anabolisme, et inversement, celle de la voie oxydative normale, régie par l'adrénaline et l'orthosympathique, la cortisone, la thyroxine, dans le catabolisme et la libération d'énergie.

D. — LES VITAMINES

Une alimentation équilibrée en substrats, lipidiques, protidiques et hydrocarbonés, ne suffit pas à maintenir un organisme en vie. Il faut que certains facteurs soient ajoutés. Ce sont les vitamines.

On connaît mieux depuis quelques années les perturbations métaboliques que leur absence provoque alors que pendant longtemps ce ne sont que les lésions anatomiques qui furent décrites.

On les divise en deux grands groupes : les *liposolubles* et les *hydrosolubles* (voir p. 72).

Le groupe des liposolubles comprend des vitamines qui sont généralement associées avec les aliments gras. Ce sont les vitamines A, D, E et K.

Le groupe des hydrosolubles comprend les vitamines du complexe B et la vitamine C.

Nous renvoyons au chapitre I. D. VI p. 72 pour l'étude de leur constitution chimique.

I. — VITAMINES LIPOSOLUBLES

Vitamine A. — Le maintien de l'intégrité du tissu épithélial est une fonction importante de la vitamine A. C'est aussi un constituant essentiel du pourpre rétinien. La vision nocturne est perturbée par l'avitaminose A qui, lorsqu'elle est grave, aboutit à la xérophtalmie, caractérisée par la kératinisation des tissus oculaires et à la cécité. La croissance des animaux d'expérience ne se poursuit pas normalement en l'absence de vitamine A. Le squelette et le tissu conjonctif sont les premiers touchés.

— Sources. — Fruits et légumes à l'état de provitamine. On la trouve dans le lait, le foie, et même le rein et le muscle.

— Besoin journalier. — 5 000 unités internationales. (Un. Int. = 0,6 microgrammes, soit 0,0006 milligrammes.)

— L'hypervitaminose A se caractérise chez l'enfant par des douleurs articulaires, amincissement périosté des os longs et perte des cheveux.

— L'avitaminose A peut également résulter d'une absorption intestinale insuffisante ou d'une conversion inadéquate de la provitamine A. En effet, les vitamines liposolubles ne peuvent être correctement absorbées par l'intestin en l'absence de bile.

Vitamine D. — Son action essentielle est d'augmenter l'absorption du calcium et du phosphore dans l'intestin. Elle agit aussi dans les processus de calcification osseuse comme l'ont montré les études avec les isotopes.

A dose physiologique elle augmente la teneur en citrate du sang, du rein, de l'os, du cœur et de l'intestin grêle. L'excrétion urinaire en citrate est

également élevée. Elle augmente aussi l'excrétion urinaire des phosphates. Chez l'animal parathyroïdectomisé elle abaisse la concentration sanguine en phosphates.

Son mode d'action est inconnu. Il est sans doute lié à l'action de la phosphatase alcaline. Cette phosphatase catalyse le départ du phosphate combiné dans les phosphates organiques comme l'hexosephosphate et le glycérophosphate, libérant ainsi un phosphate inorganique. Dans l'os, ce dernier influence le dépôt du phosphate de calcium. Il semble donc que la déficience en Vitamine D soit caractérisée par un manque d'activation de la phosphatase alcaline. L'importance biologique des phosphorylations laisse soupçonner également un rôle plus étendu de la vitamine D.

— Sources. — Sous sa forme active on la trouve dans le foie et les viscères des poissons (huile de foie de morue et plancton). Elle doit être irradiée par les rayons U. V.

Pour l'enfant, les besoins journaliers sont de 400 U. I. Pour l'adulte on est beaucoup moins sûr. L'hypervitaminose provoque des réactions toxiques et l'apparition de calcifications diffuses, même dans les poumons et les reins. Elle survient dans son emploi thérapeutique inconsidéré.

L'U. I. de vitamine D est définie par l'activité biologique de 0,025 microgrammes.

Vitamine E. — On ne connaît pas encore son rôle spécifique en physiologie. Mais il est certain qu'elle intervient comme cofacteur dans les systèmes de transfert électronique entre les cytochromes *b* et *c*, ce qui ne peut nous étonner du fait de sa structure chimique qui commande ses propriétés antioxydantes. Elle donnerait naissance à des semi-quinones.

L'avitaminose s'accompagne, dans certaines espèces animales, de dystrophies musculaires. Les muscles dystrophiques ont une consommation d'oxygène augmentée. Le traitement par le tocophérol réduit cet hypermétabolisme musculaire oxydatif.

Certains régimes pauvres en amino-acides (surtout soufrés comme la cystine) produisent des nécroses hépatiques massives chez l'animal d'expérience. Ces nécroses sont interdites par la vitamine E et favorisées par l'avitaminose E. Les coupes de foie de ces animaux avant l'apparition de la nécrose, histologiquement normales, s'arrêtent rapidement de respirer au Warburg à moins qu'on ajoute au milieu vitamine E, cystine ou Facteur 3. Nous avons déjà dit (p. 530) que ce dernier était un corps contenant du Sélénium.

Ce rapprochement entre Sélénium, cystine et vitamine E fait penser que ces trois substances interviennent comme antioxydants.

— Les sources sont les œufs, le lait, les muscles, les poissons, les céréales.

Vitamine K. — Sa fonction physiologique la mieux connue est de catalyser la synthèse de la prothrombine par le foie. En son absence survient une hypoprothrombinémie et le temps de coagulation est très prolongé. Mais l'action de la vitamine K réclame évidemment un foie encore capable de

produire de la prothrombine, ce qui n'est pas toujours le cas dans les cancers, cirrhoses, etc... de la glande où la vitamine K reste sans action.

La vitamine K, en particulier la vitamine K_3 (ménadione) a été considérée comme intervenant dans le transfert électronique dans le cycle citrique où existe un couplage entre oxydations et phosphorylations. Nous avons vu que le coenzyme Q provenait sans doute de la vitamine K (p. 111).

L'AVITAMINOSE est rare car la vitamine est largement distribuée dans la nourriture. D'ailleurs, les microbes intestinaux en synthétisent en grande quantité. Mais comme il s'agit d'une vitamine liposoluble, son absorption intestinale est liée à la présence de bile dans l'intestin et l'avitaminose peut survenir en cas d'obstruction biliaire. Mais il existe des formes hydrosolubles de vitamine K qui peuvent être absorbées même en l'absence de bile. Immédiatement après la naissance, la flore intestinale produit insuffisamment de vitamine K puisque l'intestin est stérile à la naissance. Une hypoprothrombinémie peut ainsi apparaître qui sera corrigée par la vitamine K.

L'HYPERVITAMINOSE chez l'enfant peut provoquer une hyperbilirubinémie.

Les hémorragies incontrôlables sont un symptôme d'insuffisance en vitamine K. Le nouveau-né peut ainsi saigner dans son cerveau et ses surrénales, son tractus intestinal, son cordon ombilical. Chez l'adulte les hémorragies surviennent surtout après chirurgie biliaire. Une utilisation intéressante de la vitamine K est comme antidote des drogues anticoagulantes tels que le Dicoumarol. Des doses importantes de vitamine K peuvent ainsi être utilisées par voie veineuse et le taux de prothrombine revient en quelques heures à la normale pourvu que le fonctionnement hépatique soit satisfaisant.

En fait, il nous apparaît que l'utilisation de la vitamine K est encore loin d'avoir révélé toutes ses possibilités et sa structure de naphtoquinone qui la classe parmi les corps pouvant donner naissance à des structures à électrons célibataires permet de prévoir son rôle essentiel et son emploi en vue d'agir dans les processus métaboliques (H. Laborit et coll.).

— LES SOURCES. — Les fruits, les céréales en sont pauvres; les levures, les champignons, en contiennent peu. Mais puisqu'elle résulte de l'activité bactérienne, les tissus d'animaux et de plantes putréfiées en fournissent une quantité considérable.

II. — VITAMINES HYDROSOLUBLES

Vitamine C.

Bien que sa présence soit indispensable, son apport exogène l'est rarement, car les animaux savent la synthétiser. Chez le Rat par exemple, cette synthèse se fait à partir du glucose et de l'acide glycuronique.

L'HYPOVITAMINOSE provoque le scorbut dont les signes sont surtout mésenchymateux (os, dents, cartilage et tissu conjonctif). Le scorbut se caractérise par l'impossibilité de former et maintenir le matériel intercellulaire, ce qui provoque hémorragies, chute des dents, retard de cicatrisation, fragilité osseuse.

La fonction biologique de l'acide ascorbique est encore inconnue. Il semble intervenir comme coenzyme dans l'oxydation métabolique de la Tyrosine où il pourrait agir comme accepteur d'hydrogène. Cette propriété de transporteur d'hydrogène paraît être le support essentiel de ses fonctions.

Le cortex surrénal contient de grosses quantités de vitamine C qui diminuent rapidement sous l'action de l'A. C. T. H. Le même phénomène s'observe après injection à l'animal de toxine diphtérique. La fièvre et les infections augmentent les pertes. Tous ces faits paraissent montrer l'importance de cette vitamine dans les réactions organiques aux agressions variées.

— Les sources les meilleures sont les fruits, melons, tomates, légumes verts, salades vertes. La vitamine est détruite par la cuisson. Les tissus dont l'activité métabolique est la plus grande sont les plus riches en vitamine C.

— Besoins journaliers. — Ils sont de 70 à 75 mg par jour environ. Les enfants se contentent de 30 à 60 mg par jour, mais de 10 à 12 ans ils ont besoin de 75 à 100 mg par jour.

Vitamines du complexe B.

Le béribéri fut la première affection reconnue comme due à une avitaminose. Le terme de vitamine B vient du fait que cette vitamine s'est montrée efficace contre ce syndrome. Mais de nombreux autres facteurs furent isolés par la suite.

La nécessité des vitamines du groupe B paraît être aussi grande pour les végétaux que pour les animaux et beaucoup d'entre elles sont des constituants mêmes des systèmes enzymatiques cellulaires. Certaines même, comme les acides foliques et foliniques, ont été trouvées parce que nécessaires au développement des microorganismes.

Les constituants du groupe B sont :

— La Thiamine (B_1 ou aneurine).
— La Riboflavine (B_2 ou lactoflavine).
— La Niacine (Vit. PP. acide nicotinique).
— La Pyridoxine (Vit. B_6).
— L'acide pantothénique.
— Acide lipoïque ou Thioctique.
— Biotine (vit. H).
— Acide folique (vit. M).
— Inositol.
— Acide p. aminobenzoïque.
— Vitamine B_{12} (Cyanocobalamine) ou facteur extrinsèque de Castle).

Thiamine. — Sous la forme de pyrophosphate de Thiamine, c'est le coenzyme assurant la décarboxylation des acides α cétoniques tels que l'acide pyruvique ou α cétoglutarique. Sous cette forme on l'appelle généralement « cocarboxylase ». Il résulte de cette décarboxylation un acétaldéhyde. Dans les tissus animaux, la décarboxylation de l'acide pyruvique donne naissance à l'acide acétique qui est un produit d'oxydation de l'acétaldéhyde. C'est alors une décarboxylation « oxydative », qui fait appel avec la cocarboxylase, à l'acide lipoïque, au Coenzyme A et au D. P. N.

L'hypovitaminose a une expression surtout nerveuse, périphérique, gastro-intestinale et cardio-vasculaire. Le traitement par la vitamine B_1 du

béribéri, de la polynévrite alcoolique, de la grossesse et de la pellagre, est efficace. La B_1 est nécessaire à la croissance des enfants.

Chez certains poissons existe un enzyme inhibiteur : la thiaminase qui provoque, en cas d'ingestion de poisson mal cuit, une affection caractérisée par des symptômes gastro-intestinaux et nerveux.

La lactacidémie et la pyruvicémie sont augmentées après ingestion de glucose dans l'avitaminose.

— Sources et besoins journaliers. — Présente dans la majorité des aliments, mais en petite quantité. La cuisson la détruit. Les besoins varient suivant l'état physiologique et s'accroissent avec la grossesse, les maladies fébriles, le travail musculaire, etc....

Les hydrates de carbone augmentent les besoins alors que les graisses et les protéines les diminuent. Il est possible que la flore intestinale en synthétise une certaine quantité.

Riboflavine. — C'est le constituant de plusieurs systèmes enzymatiques appelés « flavoprotéines ». Elle intervient comme coenzyme dans le transfert de l'hydrogène, combinée dans sa forme active avec un phosphate. Cette phosphorylation est nécessaire à son absorption intestinale.

Deux formes sont connues dans les systèmes enzymatiques. La première, le phosphate de riboflavine, est le constituant du ferment jaune de Warburg. L'autre est la flavine adénine dinucléotide (F. A. D.) car elle contient deux groupes phosphates, de l'adénine et du ribose. C'est le groupe prosthétique de la diaphorase, des D-amino-acides oxydases, de la glycine et xanthine oxydase. Elle fait aussi partie du groupe prosthétique de la butyryl-coenzyme A déshydrogénase, qui participe à l'oxydation des acides gras, tels l'acide butyrique.

L'avitaminose se caractérise par des lésions aux commissures labiales des lèvres, des lésions séborrhéiques de la face, des lésions de la langue et des yeux. Son taux sanguin peut renseigner sur les déficiences. On la trouve normalement au taux de 3,16 microgrammes pour 100 ml de sang.

— Sources et besoins journaliers. — Elle est largement distribuée dans l'alimentation, d'origine animale ou végétale, et elle n'est pas détruite par la cuisson ordinaire. Chez l'adulte, une dose journalière de 1,5 à 1,8 mg par jour est nécessaire. Ces doses doivent être augmentées pendant la grossesse et l'adolescence.

Niacine ou Niacinamide ou Vitamine P. P. — Spécifique de la pellagre. L'avitaminose pure provoque en effet le syndrome. La dermatite, la diarrhée, la psychose, la stomatite et la glossite répondent de façon spectaculaire à l'administration de vitamine P. P.

Le tryptophane contribue normalement à fournir de la niacine dans l'organisme.

La niacine est excrétée sous forme surtout d'acide nicotinique ou sous forme de dérivés méthylés, la méthylation étant réalisée par le foie, la méthionine étant la source du groupe méthyl.

Elle participe à la constitution de deux enzymes. Le Coenzyme I ou diphosphopyridine nucléotide (D. P. N.) et le Coenzyme II triphospho-

pyridine nucléotide (T. P. N.) qui agissent comme transporteurs d'hydrogène et d'électrons du fait de leurs propriétés oxydoréductrices.

Le D. P. N. résulte de la combinaison de niacinamide avec deux molécules de pentoses, le D-ribose, deux molécules d'acide phosphorique et une molécule de base purique, l'adénine.

— Sources et besoins journaliers. — Elle se trouve en abondance dans la levure mais aussi dans les tissus animaux et les légumes verts.

Il en faut 17 mg par jour pour un régime de 1 800 calories et 21 mg pour un régime de 3 200 calories chez l'adulte. Les adolescents peuvent avoir besoin de 17 à 25 mg par jour. L'apport alimentaire en tryptophane enrichit la ration à raison de 1 mg de vitamine P. P. pour 60 mg de tryptophane. Elle peut aussi être synthétisée par les bactéries intestinales.

Pyridoxine (vitamine B_6). — Le phosphate de pyridoxal est le groupe prosthétique des enzymes qui décarboxylent la tyrosine, l'arginine, l'acide glutamique et d'autres acides aminés. Les désaminases de la sérine et la thréonine sont aussi catalysées par le phosphate de pyridoxal. Enfin, le même enzyme agit encore comme coenzyme des transaminations.

Il existe aussi des relations entre vitamine B_6 et métabolisme du Tryptophane. Au cours de l'avitaminose on trouve de l'acide xanthurénique dans l'urine.

Dans le métabolisme de la cystine, la vitamine B_6 intervient dans le transfert du soufre de la méthionine à la sérine pour donner de la cystéine. Il s'agit là d'une transulfuration comme il s'agissait précédemment de transamination. Elle agirait enfin pour faire pénétrer les amino-acides dans la cellule. Ainsi, la vitamine B_6 est essentielle au métabolisme de nombreux acides aminés.

La croissance est empêchée dans l'avitaminose B_6. Les lésions sont l'acrodynie, l'œdème du tissu conjonctif sous-cutané, les convulsions, l'hypotonie musculaire, l'anémie hypochrome chez le chien, l'augmentation du fer plasmatique, l'hémosidérose hépatique, splénique et de la moelle osseuse. L'anémie n'est pas hémolytique. Elle paraît due à une déficience de la synthèse de l'hème.

Chez l'homme ou du moins chez le jeune enfant, l'avitaminose peut se présenter sous forme de convulsions épileptiformes. Au cours de la grossesse il peut aussi exister un certain degré de déficit en vitamine B_6.

Il est certain que la vitamine B_6 intervient de façon importante dans le métabolisme nerveux central. Dans l'avitaminose, l'animal montre une démyélinisation des nerfs périphériques, une dégénération des axones.

Un syndrome analogue se rencontre chez l'homme durant le traitement de la tuberculose avec des doses élevées d'Isoniazide (I. N. H.). Le métabolisme du tryptophane est également perturbé. Il est probable que l'I. N. H. forme un complexe avec le pyridoxal qui inactive la vitamine.

On connaît mieux maintenant l'action du pyridoxal sur le métabolisme cérébral. On sait en effet qu'il est indispensable à la décarboxylation de l'acide glutamique en acide γ aminobutyrique (G. A. B. A.) (voir p. 137).

Or, l'acide γ aminobutyrique est un régulateur de l'activité synaptique centrale et périphérique, un inhibiteur, et on comprend que l'avitaminose B_6

ou l'action de l'isoniazide sur la décarboxylase puisse provoquer une diminution du G. A. B. A. nécessaire à la régulation de l'activité neuronale. En effet, les crises épileptiformes sont interdites aussi bien par la vitamine B_6 que par l'administration cérébrale de G. A. B. A.

— Sources et besoins journaliers. — Les besoins journaliers sont difficiles à préciser. Il est probable que la synthèse bactérienne intestinale en fournit une partie. Pour l'adulte il semble que 2 mg par jour soient suffisants. La vitamine est largement distribuée dans la nourriture habituelle animale et végétale.

Acide pantothénique. — Son rôle est certainement essentiel dans le métabolisme cellulaire des animaux et des plantes.

C'est un constituant du coenzyme A dont on sait que la combinaison avec l'acétate donne naissance à l'acétate actif. Celui-ci se combine à l'acide oxaloacétique pour former l'acide citrique qui initie le cycle tricarboxylique.

L'acétate actif se combine aussi à la choline pour donner l'acétylcholine.

Le produit de décarboxylation de l'acide α cétoglutarique dans le cycle de Krebs est un dérivé du coenzyme A, le succinate actif. Celui-ci et la glycine sont à l'origine de l'hème. C'est pourquoi l'anémie est fréquente dans l'avitaminose en acide pantothénique.

Le coenzyme A est également essentiel au métabolisme des lipides. L'oxydation des acides gras dont le premier temps requiert l'intervention des thiokinases, nécessite l'activation de l'acide gras par le coenzyme A et le départ du fragment à 2 carbones dans la β oxydation fait entrer en jeu une autre fois le coenzyme A. Les fragments à deux atomes de carbone (fragment en C_2) peuvent alors, ou entrer dans le cycle de Krebs jusqu'à dégradation en CO_2 et H_2O, ou se recombiner pour former des corps cétoniques.

L'activation de certains amino-acides fait appel au Coenzyme A. L'acide acétique en tant que précurseur du cholestérol est à l'origine des hormones stéroïdes. Son utilisation dans ce but dépend de l'acide pantothénique et du coenzyme A. C'est pourquoi l'avitaminose a un retentissement profond sur la fonction surrénalienne.

Ainsi, l'acide pantothénique intervient dans l'utilisation des hydrates de carbone, des protéines, des graisses, la synthèse du cholestérol et des hormones stéroïdes.

L'avitaminose expérimentale se caractérise par des signes gastro-intestinaux (gastrite et entérite avec diarrhée), par des lésions cutanées (dépigmentation, desquamation, alopécie), des lésions surrénales (hémorragies et nécroses du cortex) se terminant par la prostration et la déshydratation terminale.

— Sources alimentaires : animales et végétales.

Acide lipoïque. — Dans la décarboxylation oxydative du pyruvate en acétate il a été noté qu'à côté de la thiamine, d'autres coenzymes sont nécessaires. L'un d'eux est l'acide lipoïque du fait qu'il est liposoluble. On l'extrait maintenant de produits naturels et sa structure s'est montrée être un acide gras contenant du soufre : l'acide 6-8-dithio-octanoïque.

C'est un élément essentiel du métabolisme et il est actif en quantités très faibles. Il n'a pas encore été possible de mettre l'avitaminose en évidence.

La décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique et de l'acide α cétoglutarique nécessite la présence à la fois de Thiamine et d'acide lipoïque sous forme de pyrophosphate de lipothiamine.

Rappelons que les acides panthoténique et nicotinique ainsi que le coenzyme A et le D. P. N. sont aussi nécessaires. Des réactions analogues sont également constatées dans la décarboxylation de l'acide α cétoglutarique en succinyl-coenzyme A (-succinate actif).

Dans ces deux processus, une liaison phosphorée riche en énergie est créée.

Biotine. — C'est le premier facteur puissant de croissance pour les micro-organismes qui ait été mis en évidence. Chez le rat, des retards de croissance, des dermatites, perte des poils, perte du contrôle musculaire, accompagnent l'avitaminose qui survient quand la seule source de protéines est le blanc d'œuf. Il existe en effet dans ce dernier une protéine qui se combine à la biotine, même in vitro, et interdit son absorption intestinale.

On ne sait quels sont les besoins journaliers, d'autant qu'une certaine quantité doit provenir des bactéries intestinales. On a constaté que l'avitaminose est obtenue plus facilement chez les animaux dont la flore intestinale a été réduite au minimum par l'absorption de sulfamides. L'excrétion urinaire et fécale de Biotine dépasse très largement l'apport alimentaire.

Un syndrome ressemblant à celui constaté chez l'animal peut survenir chez l'homme consommant des quantités importantes de blanc d'œuf.

On pense que la Biotine a une fonction de fixation du CO_2. Chez les bactéries ce fait est mis en évidence par la conversion de l'acide pyruvique en acide oxaloacétique. Il en est de même pour la synthèse de l'acide aspartique.

Ce rôle de la Biotine est également confirmé par le fait que les acides aspartique et oxaloacétique réduisent les besoins en Biotine quand ils sont ajoutés au milieu nutritif des bactéries.

La fixation du CO_2 dans la synthèse des purines est réduite chez les levures déficientes en Biotine, ce qui laisse penser que la vitamine joue un rôle dans cette synthèse.

De nombreux autres systèmes enzymatiques réclament aussi la Biotine pour leur fonctionnement correct.

Acide folique. — L'acide folique est une combinaison d'un noyau ptéridinique, d'acide para-aminobenzoïque et d'acide glutamique. Le produit naturel contient au moins trois composés qui diffèrent par le nombre d'acides glutamiques qu'ils contiennent.

L'acide folique au contact de coupes de foie est converti en dérivés formyl. Cette réaction est activée par l'acide ascorbique. C'est l'acide folinique.

Son rôle est lié au transfert et à l'utilisation d'un carbone isolé (C_1). Avant de jouer son rôle de transporteur de C_1, l'acide folique doit être réduit par le TPN-H. qui agit en donneur d'hydrogène. On obtient ainsi le composé tétrahydrogéné désigné par FH_4.

Le C_1 peut alors être transféré aux groupes aminés et SH. Il est utilisé

comme source de carbone dans la synthèse du noyau purique, dans la conversion de la glycine en sérine, dans la méthylation de l'homocystéine pour former la méthionine, ou de l'uracile pour donner la thymine pour la synthèse de la choline.

On comprend ainsi son rôle fondamental dans la croissance et la reproduction cellulaire. La vie courte des cellules sanguines permet d'expliquer son rôle dans la formation des globules rouges et des leucocytes, mais la nécessité de sa présence est exclusivement réduite au système hématopoïétique.

L'avitaminose n'a pas été produite chez l'homme, mais son administration dans la sprue donne une amélioration rapide, clinique et hématologique.

Dans l'anémie pernicieuse son action thérapeutique ne se maintient malheureusement pas et les signes neurologiques demeurent inchangés. La B_{12} paraît beaucoup plus active.

Certains antagonistes de l'acide folique ont été utilisés pour contrôler la croissance tumorale. L'aminoptérine paraît être le plus puissant. Dans les cultures de tissus elle bloque la synthèse des acides nucléiques et les mitoses deviennent incomplètes. C'est pourquoi on a utilisé l'aminoptérine dans la leucémie chez l'enfant. Les résultats sont passagers.

Inositol. — Il en existe 9 isomères. Le seul biologiquement actif est le meso-inositol. Il semble nécessaire à la croissance cellulaire dans les cultures de tissu.

De même que la choline, il possède une action lipotrope.

Acide para-aminobenzoïque. — C'est un facteur de croissance pour certains microorganismes et un antagoniste de l'action des sulfamides. Il constitue une partie de la molécule de l'acide folique, et il est sans doute indispensable à la synthèse de ce dernier.

Vitamine B_{12}. — C'est le facteur antipernicieux (facteur extrinsèque de Castle) qui fut isolé en 1948 du foie. C'est un composé contenant du phosphore et du cobalt.

Son absorption par l'intestin dépend de la présence dans ce dernier d'acide chlorhydrique et d'un constituant du suc gastrique appelé par Castle « facteur intrinsèque » qui se trouve au niveau du cardia et fundus, mais pas au niveau du pylore. Après gastrectomie totale on peut voir ainsi apparaître une anémie pernicieuse. Cependant, cela demande parfois plusieurs années car les réserves de B_{12} organiques sont longues à s'épuiser.

Le facteur intrinsèque d'une espèce animale est inefficace dans une autre. On n'en connaît pas encore la nature. On sait seulement que c'est une mucoprotéine détruite par la chaleur et inactivée par un contact prolongé avec la trypsine et la pepsine.

Introduite par voie veineuse, la vitamine B_{12} est très efficace et le rôle du facteur intrinsèque semble se limiter à faciliter son absorption intestinale. Ce défaut d'absorption est complet dans la sprue et l'anémie pernicieuse.

Le signe le plus manifeste d'avitaminose est l'apparition d'une anémie macrocytaire. La macrocytose est le signe le plus sensible de l'avitaminose. Cependant, son rôle métabolique ne se limite pas à l'hématopoïèse.

Elle participe à la synthèse des groupes méthyl et intervient comme cofacteur dans les réactions de transméthylation. Certaines expériences font penser à un rôle dans la synthèse des acides nucléiques, dans le maintien des groupes SH à l'état réduit et dans l'incorporation des amino-acides dans les protéines.

— Sources et besoins journaliers. — On ignore les besoins journaliers nécessaires. Cependant, 45 microgrammes de B_{12} toutes les six semaines donnent des résultats satisfaisants dans les anémies pernicieuses. Il semble que 0,6 à 1,2 microgramme par jour soient suffisants.

L'alimentation d'origine animale est la plus riche (40 à 50 microgrammes pour 100 g de foie et de rein). Mais la vitamine semble absente des végétaux.

Une source importante est la flore microbienne intestinale. Elle est particulièrement nécessaire à l'intestin des herbivores.

Elle augmente dans les fèces des malades atteints d'anémie pernicieuse du fait de l'absence du facteur intrinsèque chez eux.

Choline. — C'est le chlorure de triméthyl-hydroxyéthyl-ammonium, métabolite essentiel, qu'il n'est peut-être pas juste de classer parmi les vitamines puisqu'il peut être synthétisé par l'organisme.

Les quantités nécessaires dépassent d'ailleurs largement celles des vitamines. Cependant, le manque de choline provoque dans beaucoup d'espèces animales des symptômes bien définis qui font penser à une avitaminose : en particulier des perturbations du métabolisme des graisses provoquant des foies gras. Les jeunes rats présentent des syndromes hémorragiques, les vieux des cirrhoses.

On connaît le rôle de médiateur chimique de l'activité nerveuse joué par l'acétylcholine (voir p. 453).

On paraît actuellement considérer que le précurseur le plus actif de l'acétylcholine est le diméthylaminoéthanol car la choline traverse difficilement la membrane cellulaire et elle est rapidement oxydée en Bétaïne.

Autres vitamines. — La liste que nous venons de dresser est sans doute incomplète. La découverte récente de nombreuses vitamines parmi celles que nous avons énumérées porte à penser qu'il en existe bien d'autres encore inconnues.

E. — MESURE DES BILANS MATÉRIEL ET ÉNERGÉTIQUE

Nous venons d'étudier les substances énergétiques qui, introduites dans l'organisme, peuvent y être oxydées et fournir ainsi de l'énergie utilisable en travail ou en chaleur. Ce sont les hydrates de carbone, les protéines et les graisses. Elles jouent à la fois un rôle plastique en reconstituant sans cesse

le protoplasme cellulaire et un rôle énergétique pur. Les substances non énergétiques que nous avons étudiées avec le milieu intérieur, eau, sels minéraux, oligo-éléments, ont un rôle purement plastique à jouer.

La méthode des bilans mesure d'une part ce qui entre dans l'organisme, aliments et oxygène, et d'autre part ce qui en sort dans les urines, les fèces, la peau et par les poumons. La composition des aliments étant connue par l'analyse chimique, on peut également analyser les excreta et écrire :

$$\text{Substances nutritives brûlées} + O_2 = \begin{cases} \text{Urée et résidus azotés.} \\ CO_2. \\ H_2O. \\ \text{Sulfates, phosphates, etc....} \end{cases}$$

Ce qui donne un *bilan matériel.*

On peut également mesurer la chaleur et le travail fournis par les ingesta et écrire :

$$\text{Substances nutritives brûlées} + O_2 = \begin{cases} \text{au repos : chaleur} = 100\ \%. \\ \text{au travail : } \left.\begin{array}{l} \text{chaleur : } 75\ \% \\ \text{travail : } 25\ \% \end{array}\right\} \text{de l'énergie chimique libérée.} \end{cases}$$

Ce qui donne un *bilan énergétique.*

Dans ce cas on transforme en calories toutes les énergies qui pénètrent dans l'organisme (valeur calorique des aliments) et celles qui en sortent (chaleur + travail mécanique).

La calorie est la quantité de chaleur nécessaire pour élever de un degré (de 15° à 16°) la température d'un litre d'eau (il s'agit alors de la grande calorie ou kilocalorie qui s'écrit : Cal) ou bien d'un gramme d'eau (il s'agit de la petite calorie : cal).

Les méthodes les plus utilisées dans ces mesures s'adressent :

— soit à la mesure de la chaleur dégagée dans un calorimètre (calorimétrie directe),

— soit à la méthode des bilans (calorimétrie indirecte),

— soit à la mesure des échanges gazeux ventilatoires (calorimétrie indirecte).

On peut associer l'une de ces méthodes à l'une ou aux deux autres.

La valeur calorique des aliments se mesure en les brûlant dans une bombe calorimétrique en présence d'oxygène. La bombe est placée dans l'eau et l'élévation de la température de celle-ci multipliée par sa masse fournit la quantité de calories dégagées.

On peut aussi calculer la valeur calorique d'un aliment en mesurant la quantité d'O_2 consommé par la combustion d'un gramme de cet aliment et en convertissant cette valeur en calories.

A. — CALORIMÉTRIE DIRECTE

Découverte par Lavoisier et Laplace qui placèrent un cobaye dans une enceinte entourée de glace et mesurèrent la quantité de chaleur produite par l'animal par la quantité d'eau fournie par la fonte de la glace. Elle était égale à celle représentée par la quantité de CO_2 exhalée par l'animal.

Ce calorimètre imparfait a été perfectionné et certains appareils permettent maintenant la calorimétrie directe de l'homme.

Un calorimètre doit permettre des mesures à une température déterminée et maintenue constante. Il doit éviter l'accumulation de gaz carbonique et l'hypoxie. Permettre l'étude de l'alimentation et de l'exercice. Citons les appareils d'Atwater et Benedict.

B. — CALORIMÉTRIE INDIRECTE

a) *Par la méthode des bilans.*

La méthode consiste à mesurer l'entrée moyenne d'azote, de carbone et d'hydrogène dans l'organisme sous forme d'aliments et à mesurer les quantités qui en sortent dans les excreta (fèces, urines, eau, respiration). La différence représente ce qui a été absorbé. En multipliant l'azote en grammes par 6,25 on obtient l'équivalent en protéines. Il est donc possible de connaître, d'après l'azote excrété, la quantité de protéines alimentaires ou endogènes brûlées.

Du carbone total éliminé on peut alors retirer le carbone protéique. Le carbone restant appartient aux Hydrates de carbone et aux graisses. Si on soustrait de celui-ci le carbone des hydrates de carbone absorbés il ne reste que le carbone des graisses.

En multipliant le carbone des hydrates de carbone par 2,29 on obtient la quantité en grammes d'H. de C. brûlés. En multipliant le carbone des graisses par 1,31 on sait celle des graisses. Il est alors possible de passer des quantités connues en grammes de ces trois types d'aliments à leur valeur calorique.

b) *Par la méthode des échanges gazeux pulmonaires.*

Elle consiste à mesurer les quantités d'oxygène absorbé et de CO_2 rejeté par un animal dans un temps donné. On peut le faire soit par confinement, soit en circuit fermé, soit en circuit ouvert.

On peut soit enfermer l'animal entier dans une enceinte, soit isoler seulement ses voies respiratoires.

Le confinement n'est utilisé que pour les petits animaux et pour de courtes périodes car l'augmentation du CO_2 et la diminution de l'O_2 perturbent le fonctionnement métabolique.

Le circuit fermé, soit dans une enceinte, soit à la sortie des voies respiratoires, réalise une circulation des gaz indépendante de l'atmosphère au cours de laquelle le CO_2 et l'H_2O sont absorbés. La mobilisation de l'air se fait à l'aide d'une pompe et la chaux sodée est généralement utilisée pour absorber le CO_2, le SO_4H_2 pour absorber l'eau produite par le sujet.

Si l'étude sur le petit animal utilise des chambres respiratoires closes, chez le gros animal et chez l'homme le circuit fermé extracorporel fournit de

l'oxygène pur à respirer et c'est un spiromètre inscripteur qui indique la consommation d'oxygène par la chute progressive de la cloche où il est contenu. Tel est l'appareil de Benedict. Un système de valve permet de diriger le courant de gaz inspiré et des gaz expirés. Ces derniers passent sur de la chaux sodée qui retient le CO_2. La pente de l'enregistrement graphique correspond à la plus ou moins grande utilisation de l'O_2. L'enregistrement est fait sur six minutes au moins.

Le circuit ouvert est basé sur la séparation entre la source de gaz inspiré et l'enceinte de réception des gaz expirés. Elle nécessite également un système de valves mettant en communication les voies respiratoires du sujet alternativement, suivant le temps ventilatoire, avec la première ou la seconde. Les gaz expirés peuvent être recueillis soit dans un spiromètre soit dans un sac de Douglas et peuvent être ensuite analysés, ce qui permet la mesure du CO_2 produit.

Quotient respiratoire. — On appelle ainsi (Q. R.) le rapport entre le CO_2 produit par un animal et l'oxygène absorbé : $\frac{CO_2}{O_2}$. Or, si l'on brûle in vitro des aliments en présence d'O_2, le rapport $\frac{CO_2}{O_2}$ varie suivant la nature de l'aliment. La formule des H. de C. étant Cn (H_2O)n, pendant leur combustion tout l'oxygène se fixe au carbone pour donner du CO_2 et le rapport $\frac{CO_2}{O_2} = 1$. Par exemple, $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 = 6\ CO_2 + 6\ H_2O$. Donc

$$\frac{6 \text{ volumes de } CO_2}{6 \text{ volumes de } O_2} = 1.$$

Pour les graisses, l'oxygène se combine au carbone et à l'hydrogène. Le rapport $\frac{CO_2}{O_2}$ sera donc inférieur à l'unité, voisin de 0,7. Par exemple pour la tripalmitine $2\ (C_{51}H_{98}O_6) + 145\ O_2 = 102\ CO_2 + 98\ H_2O$. Donc

$$\frac{CO_2}{O_2} = \frac{102 \text{ volumes de } CO^2}{145 \text{ volumes de } O_2} = 0{,}703.$$

Pour les protéines, une partie des produits du métabolisme est éliminée par les urines et les fèces sans avoir été oxydée totalement. Le reste de la molécule qui s'oxyde contient carbone et hydrogène qui fixent l'oxygène de telle sorte que $\frac{CO_2}{O_2} = 0{,}80$.

Quand les hydrates de carbone se transforment en graisses il y a libération de CO^2 sans fixation d'O^2 et le Q. R. s'élève au-dessus de 1.

Inversement, la transformation des graisses en H. de C. fixe de l'O_2 en dégageant peu de CO_2. Le Q. R. s'abaisse autour de 0,3.

On considère que le Q. R. constitue un bon indice du type de substrats brûlé par l'organisme. Cependant, outre que dans l'organisme plusieurs types de substrats peuvent être utilisés simultanément, on ne doit pas oublier non plus que l'excrétion du CO_2 est la conséquence de l'équilibre acide-base.

Une acidose métabolique en déplaçant les bicarbonates peut élever le Q. R. alors que ce sont justement d'autres substrats que les hydrates de carbone qui auront été brûlés.

Une *hyperventilation* peut également éliminer une partie importante de CO_2 qui n'est pas en rapport avec une combustion simultanée.

Les phénomènes inverses peuvent également s'observer, à savoir une hypercapnie ou une alcalose (vomissements), abaissant fallacieusement le Q. R.

Valeur calorique du litre d'oxygène. — La calorimétrie indirecte exige la connaissance, de la quantité d'O_2 absorbée, de la durée de l'expérience, de la valeur calorique du litre d'O_2.

Or, la quantité de chaleur produite par un litre d'oxygène varie avec le substrat oxydé.

— avec les hydrates de carbone, un litre d'O_2 fournit 5,047 calories,

— avec les graisses : 4,686 calories,

— avec les protéines : 4,5 calories.

Le quotient respiratoire permet donc de préciser la valeur calorique du litre d'O_2.

Si l'on ignore le Q. R. on attribue au litre d'O_2 une valeur moyenne de 4 825 calories, ce qui équivaut à un Q. R. de 0,82, celui de l'individu à jeun en général. Si le Q. R. est différent, l'erreur peut atteindre 7 % au maximum en plus ou en moins.

Dans les calculs plus précis on peut doser l'azote éliminé en une heure dans les urines et en déduire les quantités de CO_2 produites et d'O_2 absorbé, liées à l'oxydation des protéines. Ces chiffres seront alors retirés des chiffres globaux et on obtiendra le Q. R. non protéique d'où l'on tirera la valeur calorique de l'O_2 pour les hydrates de carbone et les graisses : 4,862. D'ailleurs, l'équivalent calorique de 1 g d'N étant de 26,51 c il suffit de multiplier ce dernier chiffre par le nombre de grammes d'N urinaire pour trouver la chaleur que le sujet doit à la combustion des protéines.

Mais la quantité de protéines consommées étant faible, les calculs sont généralement faits en considérant que toute la chaleur produite vient des hydrates de carbone et des graisses, sans grosses erreurs.

C. — MÉTABOLISME DE BASE

Pendant le jeûne, l'énergie libérée par le métabolisme d'un organisme est utilisée :

— d'une part à l'entretien de la vie, en particulier au maintient de la constance thermique, aux mouvements ventilatoires, la contraction du cœur, etc...,

— d'autre part, dans certains cas, à fournir un certain travail dans le milieu extérieur.

Quand ce dernier but est absent on parle de *métabolisme de base :* c'est donc le métabolisme d'un organisme au repos, un certain temps après la dernière absorption digestive et dans des conditions favorables de température, d'hygro-

métrie, etc.... de l'environnement. Ce métabolisme de base varie évidemment avec la taille du sujet. Mais si l'on compare les résultats obtenus dans diverses espèces animales, le métabolisme de base par kilogramme varie suivant la taille : il est d'autant plus élevé que l'animal est plus petit.

Ce fait provient de ce que la dépense essentielle d'énergie est utilisée à maintenir la température constante, et que plus l'animal est petit plus grande est sa surface de déperdition thermique relativement à son poids.

La surface corporelle d'un animal peut être mesurée approximativement par la formule de Meeh :

$S = K\sqrt[3]{P^2}$ où P est le poids et K une constante particulière à l'espèce envisagée (0,099 pour le chat, 0,091 pour le rat, 0,107 pour le chien). On peut ainsi constater que le métabolisme basal est à peu près le même par mètre carré de surface quelle que soit l'espèce, et que la dépense énergétique par mètre carré est de 800 à 1 000 calories par jour.

Cette loi, dite des surfaces, formulée par Rubner (1883) et Richet (1889), n'indique qu'une relation mais ne veut pas dire que la production calorique est uniquement sous la dépendance de la déperdition calorique car, dans ce cas, la production de chaleur cesserait dans un milieu ambiant de température identique à celle du corps chez l'homme où cette loi est également applicable. La surface dépend du poids et de la taille. La formule de Du Bois permet alors de la calculer :

$S = 71{,}84 \times P^{0{,}425} \times H^{0{,}725}$ où P est le poids en kilogrammes et H la taille en centimètres du sujet. S est exprimée en centimètres carrés. On utilise généralement, pour plus de commodité, le diagramme de Du Bois, de Boothby et Sandiford, etc....

Expression des résultats. — Le M. B. s'exprime en grandes calories par mètre carré et par heure. Il est en moyenne de 40 calories par mètre carré et par heure pour un adulte jeune. De 2,5 calories en moins pour la femme. A partir de 40 ans il diminue. Chez le nouveau-né il est bas (25 cal./m²/h. Plus bas encore chez les prématurés. Il s'accroît rapidement pendant la première année de la vie et à 5 ans il est autour de 52 cal./m²/h. Pour 90 % des sujets normaux les valeurs obtenues ne s'écartent pas de plus de 15 % de la moyenne. On considère donc cliniquement que les valeurs qui ne sont séparées de la normale que par 15 % en plus ou en moins sont normales.

$$\frac{(\text{Métabolisme observé} - \text{Métabolisme type})\ 100}{\text{Métabolisme type}} = \%\ \text{de déviation.}$$

Pour un homme de 25 ans qui produit 45 cal./m²/h. au lieu de 40 cal. qui correspondraient au chiffre normal, la variation est de :

$$\frac{(45 - 40)\ 100}{40} = +\ 12{,}5\ \%.$$

Conditions de mesure du métabolisme basal chez l'homme. — De façon indirecte on mesure la quantité d'O_2 utilisée au repos, chez un sujet à jeun, puis on utilise la valeur calorique de l'oxygène pour le quotient

respiratoire observé. C'est cette valeur qui peut alors être comparée à celle qui serait normale pour la surface corporelle du sujet examiné. Les trois conditions basales sont :

— le repos : le sujet doit être couché, immobile au moins depuis 30 minutes à une heure avant et n'avoir pas fait récemment d'exercice musculaire intense,

— la température ambiante doit être de 20° C (16° à 25° C),

— le dernier repas doit remonter à 12 ou 16 heures et ne pas contenir de protéines,

— il faut éviter l'état émotionnel (régularité du pouls et de la ventilation).

L'épreuve qui, avec l'appareil de Benedict, a une durée de six minutes, fournit une consommation d'O_2 qui est rapportée à l'heure.

La surface corporelle est tirée de la formule de E et D. Du Bois :

$S = 71{,}84 \times P.^{0{,}425} \times T.^{0{,}725}$.

Cette formule est exacte à 2 % près pour les individus morphologiquement normaux.

Mais on peut utiliser un des nombreux diagrammes dont nous avons parlé.

En clinique, les chiffres du métabolisme basal ont une exactitude à 10 % près seulement. En effet, des erreurs peuvent être faites dans la mesure de l'O_2 consommé. Une technique correcte doit les minimiser au maximum :

— dans la valeur calorifique de l'oxygène suivant celle du Q. R.

— dans l'appréciation de la surface.

Prenons un exemple, pour terminer, à Harold. A. Harper :

Un adulte mâle de 35 ans, mesurant 170 cm et pesant 70 kg, consomme 1,2 litre d'oxygène en six minutes (valeur corrigée à la température normale : 0° C et à 760 mm de pression atmosphérique). Il consommera :

$$1{,}2 \times 10 = 12 \text{ litres d'}O_2 \text{ par heure.}$$

La valeur calorique du litre d'oxygène étant évaluée en moyenne à 4,825 calories, cet homme libère : $12 \times 4{,}825 = 58$ calories par heure.

Sa surface est : 1,8 mètre carré (d'après la formule de Du Bois).

Son métabolisme de base : $\frac{58 \text{ C}}{1{,}8} = 32$ C par mètre carré et par heure.

Or, en se référant aux normes de la table de Du Bois, le M. B. normal pour cet homme est de 39,5 calories par mètre carré et par heure. Son M. B. est donc en dessous de la normale de :

$$\frac{39{,}5 - 32}{39{,}5} \times 100 = 18{,}5\ \%.$$

Un métabolisme compris entre — 15 et + 20 % est considéré comme normal. Dans l'hyperthyroïdisme il peut s'élever à + 50 ou + 75 %; dans l'hypothyroïdisme, s'abaisser à — 30 ou — 60 %.

Exigences énergétiques. — Le métabolisme s'élève avec la mise en activité de l'organisme. Il est relativement simple de faire respirer le sujet dans un sac de Douglas, de mesurer l'O_2 absorbé et le CO_2 libéré pendant des exercices d'intensité variable. Connaissant l'N perdu dans les urines, on peut calculer approximativement la dépense d'énergie.

On trouvera par exemple qu'un homme de 70 kg libère 65 C par heure pendant le sommeil. 100 C/h au repos assis. 200 C/h à la marche lente. 600 C/h à la course.

Action dynamique spécifique. — C'est la quantité de chaleur supplémentaire (en dehors de leur valeur calorique propre) produite par certaines catégories d'aliments quand ils sont digérés (Rubner). Par exemple, quand une quantité déterminée de protéines contenant 100 C (soit 25 g) est métabolisée, la chaleur produite n'est pas 100 C mais 130 C. Les 30 C. supplémentaires caractérisent l'action dynamique spécifique des protéines.

Dans les mêmes conditions, au lieu de :
100 C avec les Hydrates de carbone on recueille 105 C, et avec les graisses. . . 113 C

Cette extra-chaleur a une origine assez obscure mais on suppose qu'elle est produite par les tissus qui métabolisent ces différents substrats.

Les résultats précédents s'entendent pour des aliments absorbés séparément. Mais dans une alimentation mixte il est impossible de prévoir quelle sera cette action dynamique spécifique. Celle-ci varie en effet à partir du moment où l'on mélange les aliments et ne reste pas à la valeur trouvée pour leur ingestion isolée.

Ainsi, la forte action dynamique spécifique des protéines peut être très réduite par les apports alimentaires d'autres substrats. Le lard la réduit beaucoup.

En calculant les nécessités énergétiques journalières il est bon cependant d'ajouter 10 % du total pour satisfaire à l'énergie libérée par l'extra-chaleur.

F. — TEMPÉRATURE CORPORELLE ET RÉGULATION THERMIQUE

Généralités. — La température interne des animaux à sang froid ou *poïkylothermes* diffère assez peu de celle du milieu environnant. Leur somnolence dans un environnement froid, leur fragilité dans un environnement chaud, sont un handicap en ce qui concerne la conservation de leur liberté d'action au sein du milieu.

Les oiseaux et les mammifères au contraire, sont des animaux *homéothermes* : leur température corporelle varie relativement peu, malgré des variations thermiques du milieu d'une certaine amplitude. La température centrale des oiseaux est entre 39° et 40°, celle des mammifères entre 37° et 40° (chez l'homme 37°, chez le chien 38°6, le lapin 39°). Leur température est donc plus élevée que celle du milieu où ils baignent et cela provient des processus oxydatifs générateurs de chaleur. Cependant, dans un milieu plus chaud que le corps, celui-ci peut momentanément être à une température

inférieure à celle de l'environnement : il existe donc certains mécanismes de refroidissement.

Cet équilibre thermique est dû à l'existence d'un équilibre entre le production et la perte de chaleur. Puisque la production de chaleur égale la perte de chaleur et que cette dernière est à peu près égale à la chaleur perdue par la peau, il s'ensuit que ces différentes valeurs peuvent être rapportées à la surface du corps. Elles sont donc exprimées en kilocalories par mètre carré de surface corporelle et par heure (Cal./m²/h.) comme pour les mesures du métabolisme basal. La chaleur produite par un organisme animal est un produit de déchet. Si l'organisme fournit un certain travail, 20 à 25 % seulement des calories utilisées sont transformées en travail. 75 à 80 % sont encore perdues en chaleur.

Mais le degré thermique auquel est maintenu un organisme règle lui-même l'intensité des oxydations. En effet, tous les processus biologiques ont leur intensité liée à la température. Arrêtés à 0°, ils augmentent jusqu'à un maximum, avec l'élévation thermique, puis s'altèrent, et la mort survient entre 44 et 45° C. Cet accroissement d'intensité suit la loi de Van t' Hoff Arrhénius (Voir Q^{10} p. 109) qui régit les processus chimiques. Pour une élévation de 10° C on constate une augmentation du double ou du triple de l'intensité du phénomène biologique considéré. Cette loi approximative n'est valable que dans des limites restreintes (0 à 40°).

La température du corps humain. — Il faut préciser que cette température est une notion abstraite, car en fait la température varie suivant la région du corps envisagée. Les tissus actifs comme le foie, le muscle qui se contracte, ont une température plus élevée que les tissus inactifs. Dans l'ensemble, la température interne tend à s'égaliser et un certain rapport existe entre elle et la température cutanée.

En pratique, on prend la température chez l'homme dans le rectum, dans la bouche ou dans l'aisselle. La température rectale est la plus proche de la véritable température interne. La température axillaire est plus basse de 0°,5 à 1° C (36°2-36°9). La température buccale est inférieure à la température axillaire de 0°2 à 0°4.

Variations diurnes. — La température varie avec l'heure du jour : maxima vers 18 h, minima vers 3 à 5 h du matin. Ces variations sont parallèles à celles des exercices musculaires et du métabolisme. Les sujets qui travaillent la nuit peuvent constater un maximum thermique nocturne.

Autres causes de variations. — Chez le nouveau-né, la thermorégulation est fragile : un bain chaud ou froid suffit à influencer la température centrale. Chez l'adulte elle est plus stable. Elle varie de 1° C chez la femme au cours du cycle ovarien, son maximum étant atteint avec l'activité du corps jaune. Les causes d'hypométabolisme sont aussi fréquemment causes d'hypothermie : inanition, Myxœdeme ou insuffisance hypophysaire. L'inverse s'observe aussi : dans l'hyperthyroïdie, les maladies hypertonisantes musculaires, la température est légèrement plus élevée que la normale. La température cutanée varie suivant la région du corps où elle est enregistrée.

Régulation thermique. — Le température d'un organisme résulte du balancement entre production de chaleur (thermogénèse) et perte de chaleur (thermolyse).

La production de chaleur provient des processus métaboliques et sa régulation est la *thermo-régulation chimique.* La perte de chaleur fait appel à des mécanismes physiques : c'est *la thermo-régulation physique.*

I. — RÉGULATION CHIMIQUE

Il semble logique d'admettre qu'aussi longtemps que la régulation physique (diminution ou perte de chaleur au froid) sera efficace, la régulation chimique (accroissement de la production calorique) demeure sans objet. Cette limitation du domaine de la régulation chimique est pourtant discutable car la thermogénèse peut augmenter avant que toutes les ressources de la régulation physique n'aient été mises en jeu. Elle augmenterait d'autant plus précocement que l'irrigation des tissus superficiels se maintiendrait plus longtemps et le refroidissement des extrémités serait à considérer comme la preuve d'une insuffisante régulation chimique (Wetzler). L'augmentation précoce de la thermogénèse au froid serait donc la preuve d'une meilleure adaptation.

Mais une diminution de la thermogénèse peut s'observer au chaud.

Mécanisme biologique de la production calorique. — Nous renvoyons aux chapitres traitant de la physiologie cellulaire et des processus métaboliques pour un développement moins succinct (voir p. 103 et suivantes). Nous rappellerons seulement ici que les processus métaboliques se font par des échanges monoélectroniques sous la dépendance des enzymes et que normalement les oxydations qui libèrent énergie et chaleur sont couplées, grâce à des structures semi-quinoniques (coenzyme Q) avec les phosphorylations. Celles-ci mettent l'énergie en réserve sous forme de liaisons phosphorées dites « riches en énergie » (~ P) telles que l'A. T. P.

On peut établir ainsi un rapport $\frac{P}{O}$ entre la quantité de phosphate minéral fixé et la quantité d'oxygène consommée. Or, certaines substances sont capables de découpler les phosphorylations des oxydations, moins d'énergie étant mise en réserve (phosphorylations réduites) et plus d'énergie des substrats étant orientée vers les processus d'oxydation pour aboutir à une libération de chaleur et de travail. Ces réactions enzymatiques dont la plupart siègent dans les mitochondries sont contrôlées par les médiateurs de l'influx nerveux et les hormones. En effet, la thyroxine par exemple, dont nous verrons le rôle majeur dans la régulation chimique de la température, est un « découplant ».

Les organes où siègent ces processus exothermiques sont le foie, dont la plus grande partie de l'énergie est tirée de l'oxydation de l'acétate dans le

cycle tricarboxylique, le muscle squelettique qui travaille en symbiose avec le foie puisque l'acide lactique qu'il produit est utilisé par ce dernier pour resynthétiser du glycogène. Si les hydrates de carbone sont largement utilisés, les graisses apparaissent aussi comme une source d'énergie essentielle.

La *mobilisation* des matériaux est sous la dépendance de l'adrénaline qui paraît mobiliser les graisses, et des hormones thyroïdiennes qui paraissent favoriser l'utilisation et sans doute la mobilisation des glucides.

Dans la lutte contre le froid l'activité musculaire fait d'abord appel aux glucides, et quand ceux-ci sont épuisés, aux graisses, même sans conversion préalable de celles-ci, mobilisées par l'adrénaline (voir p. 383).

Les rapports de *concentrations cationiques* de chaque côté de la membrane cellulaire paraissent également jouer un rôle, liés au métabolisme, dans la thermogénèse (Cardot et Bachrach, Laborit).

Facteurs de l'intensité métabolique. — La *taille* de l'espèce intervient. Les combustions tissulaires ne peuvent avoir la même intensité dans un organisme de grande ou de petite taille. La chaleur produite, proportionnelle à la masse, est éliminée par la surface qui grandit comme le carré, la masse comme le cube. D'où provient la réduction nécessaire de l'activité métabolique rencontrée chez les animaux de grande taille? In vitro, l'activité métabolique des coupes des différents tissus provenant de petits animaux est la même qu'in vivo. Chez les grands animaux, elle est beaucoup plus considérable. Chez ceux-ci la dépression métabolique dans l'organisme entier serait due au système nerveux. Ces résultats, cependant, ont été discutés. Pour Krebs, les tissus viscéraux, à fonction très spécialisée, ont un métabolisme indépendant de la taille. Le muscle au contraire aurait un métabolisme dépendant de la taille. En fait, le muscle est en proportion relativement plus faible chez les grands animaux. Ainsi, les variations des intensités métaboliques globales rencontrées dans les différentes espèces dépendent vraisemblablement, avant tout, de la constitution générale et du rapport existant entre les tissus hautement ou faiblement actifs du point de vue métabolique. Il semble exister enfin certains facteurs constitutionnels et l'activité cytochrome-oxydasique du muscle par exemple est inversement proportionnelle au poids corporel chez les gros animaux alors que celle du foie est indépendante. La teneur en cytochrome C par unité de poids paraît plus grande chez les petits que chez les gros animaux. Il s'agirait d'un enzyme adaptatif dont dépend la consommation d'O_2. Sa concentration serait influencée par la thyroxine.

Augmentation de la thermogénèse au froid. — Le métabolisme de sommet (Giaja 1925) est la calorification la plus élevée qui puisse se produire sous l'action du froid, sans que la température centrale s'abaisse. Il équivaut à trois ou quatre fois la valeur du métabolisme de base et chez le chien anesthésié il atteindrait même cinq à six fois cette valeur.

Quels sont les FACTEURS CHIMIQUES capables d'augmenter le métabolisme suivant les besoins? On imagine facilement que ce seront les « découplants ». Expérimentalement agissent ainsi les nitro- et halophénols, les salicylates, les barbituriques, le bleu de méthylène, la thyroxine, les corps bloquant les grou-

pements SH. Le Dinitrophénol est connu comme un des plus puissants inhibiteurs des phosphorylations. On a observé au niveau des mitochondries du foie in vivo sous son action une diminution du rapport $\frac{P}{O}$. La suppression de l'innervation musculaire n'empêche pas l'excitation métabolique due au dinitrophénol sur le muscle même.

Les FACTEURS HORMONAUX sont plus intéressants à connaître. La Thyroxine est là prédominante. Son action, différente, s'ajoute à celle du dinitrophénol lorsqu'on associe ces deux agents. Mais c'est aussi un puissant agent *découplant*. Son action synergique et combinée le plus souvent avec celle du sympathique, peut se réaliser cependant chez l'animal entièrement sympathectomisé. Mais les adrénolytiques inhibent, pour certains, les effets métaboliques de la thyroxine. Pour d'autres, ni les adrénolytiques, ni l'adrénalectomie n'interdisent l'effet calorigène de la thyroxine.

La thyroxine accroît la consommation d'oxygène. Son action découplante est inhibée par les ions Mg^{++} (voir p. 371), mais d'autres auteurs admettent aussi qu'elle inhibe la déshydrogénase malique. Elle élève d'autre part l'activité de nombreux systèmes enzymatiques, l'activité du cytochrome C en particulier.

Les hormones *médullo-surrénales*. L'action hypermétabolisante de l'adrénaline a reçu des explications très nombreuses et souvent contradictoires. Mais il est certain que son effet calorigène est utilisé dans la lutte contre le froid. Cependant, son rôle principal est sans doute de diminuer la thermolyse et de mobiliser les réserves glucidiques et lipidiques utilisables ensuite par le muscle. Enfin, son action calorigène est renforcée par la thyroxine.

Localisation de la production thermique dans la régulation au froid. — *a*) **L'activité musculaire.** — Pour beaucoup d'auteurs, l'essentiel de la régulation chimique au froid est réalisé par l'activité musculaire et le *frisson*. En dehors du frisson, une *hypertonie* musculaire suffit à provoquer un hypermétabolisme. Cependant, la destruction étendue de la moelle dorso-lombo-sacrée ne supprime pas l'hypermétabolisme au froid (Hermann et coll.). La thermogénèse résiduelle pourrait être attribuée à l'activité motrice persistante dans les parties antérieures du corps (Chatonnet).

L'anesthésie générale, l'anoxie hypercapnique ne seraient des moyens efficaces de provoquer l'hypothermie expérimentale qu'autant qu'elles interdisent le frisson. Il en est de même de l'hypoglycémie. Mais la vaso-dilatation musculaire que l'activité musculaire accrue exige, diminue l'efficacité protectrice du frisson.

b) **Activité métabolique globale.** — La curarisation éliminant l'intervention du facteur musculaire, il devient difficile dans ces conditions de mettre en évidence un hypermétabolisme au froid. Pour certains auteurs cependant, si 60 % de l'accroissement métabolique sont dus au muscle, 40 % seraient dus à d'autres tissus. Mais la question demeure encore très controversée.

THERMOGÉNÈSE ADAPTÉE AU FROID. — Il se produit une élévation du niveau du métabolisme de base. Elle peut atteindre 50 à 70 % chez le rat mais ne se

maintient pas si le séjour au froid se prolonge. Mais pour certains (Bargeton), une adaptation prolongée réduirait les pertes caloriques, d'où diminution de la thermogénèse.

Cet accroissement métabolique chez l'animal adapté se retrouve dans l'étude de la consommation d'O_2 de ses tissus in vitro. Cependant, le foie est revenu à son niveau métabolique initial s'il est prélevé sur un animal adapté depuis longtemps.

Dans cette adaptation, l'activité musculaire ne jouerait qu'un rôle secondaire alors que ce rôle est essentiel dans l'agression aiguë au froid. Cependant, en dehors du tonus, le muscle de l'animal adapté, in vitro, présente aussi un accroissement métabolique.

c) **Le foie.** — Son rôle est difficile à préciser car son activité nous l'avons dit est couplée avec celle du muscle qu'il alimente. En fait, peu de protocoles expérimentaux permettent de relater une thermogénèse hépatique accrue sous l'action du froid et l'hépatectomie est une intervention trop traumatisante pour que ses résultats puissent être invoqués. Quant aux rôles de l'intestin et du poumon, s'ils paraissent exister, ils ne peuvent être que faibles et secondaires.

II. — RÉGULATION PHYSIQUE

Cette régulation est dominée par le contrôle de la perte de chaleur qui résulte de phénomènes physiques et physiologiques étroitement intriqués. Envisageons-les séparément pour la commodité de l'exposé.

a) *Facteurs physiques.*

La perte de chaleur se fait par *conduction, convection, radiation et évaporation.*

Chaque élément prendra une part variable au phénomène, suivant la façon dont le sujet est habillé, suivant sa posture et son activité, la température de l'air ambiant et des murs de la pièce, le mouvement et l'humidité de l'air qui l'entoure, etc....

Envisageons pour plus de commodité un corps nu au repos dans une chambre dont les murs et l'air sont à des températures modérées et égales.

Conduction. — La chaleur est produite essentiellement dans les tissus profonds. Elle diffuse par conduction vers les parties plus froides et finalement à la peau. Mais les différents tissus ne conduisent pas la chaleur de la même façon. Leur *conductibilité thermique* est variable et la circulation sanguine sera un facteur prépondérant de la tendance à l'égalisation thermique entre le « noyau » central et l'« écorce » du corps.

Mais au niveau de la peau la notion de conductibilité thermique intervient aussi pour conditionner les échanges entre la peau et le milieu environnant.

La conductibilité thermique d'une substance est la quantité de chaleur (en calories) transmise par seconde à la face opposée d'un cube de 1 cm^3 de cette substance, quand la différence de température entre les deux faces est de 1° C. Le bois et le métal ont une conductibilité thermique très différente, d'où la sensation de froid plus grande au contact du métal car, meilleur conducteur, le refroidissement de la peau se fait plus vite qu'au contact du bois.

A moins que le sujet précédent soit couché sur une plaque de marbre, la perte de chaleur par conduction est généralement faible, car la plupart des fluides ont une conductivité faible (0,00005 pour l'air — 0,0013 pour l'eau). La conductivité thermique plus grande de l'eau explique pourquoi on se refroidit plus vite dans l'eau que dans l'air. Ces pertes de chaleur par conduction sont généralement minimisées par l'importance des pertes par convection.

Convection. — La chaleur spécifique[1] de l'air (0,24 cal./g) est faible. Il s'ensuit que la température de la couche d'air au contact de la peau croît rapidement. Cet air réchauffé et humidifié devient plus léger. Il s'élève et sa place est prise par de l'air plus sec et plus froid. Cette couche d'air mouvante a un à deux millimètres d'épaisseur. Le gradient entre la peau et l'air jusqu'à 0,5 mm d'elle, c'est-à-dire à son contact immédiat, n'est que de 1° C.

Du fait de ces courants de convection, la chaleur cédée par la surface de la peau à l'air environnant se fait à une vitesse d'autant plus grande que la différence de température entre eux est plus importante. Si la température de l'air est de 34,5° C, la convection est nulle et à 37° C le corps est réchauffé par convection.

Si l'air environnant est en mouvement, ou le corps en mouvement par rapport à l'air, la convection augmente jusqu'à 125 Km/heure, qui constituent un maximum.

La radiation est aussi un facteur important de thermolyse. La chaleur radiante se transmet par des ondes électromagnétiques dont la vitesse est celle de la lumière (300 000 km/sec) et donnent des phénomènes d'interférence, réflexion, réfraction, polarisation. La chaleur solaire est ainsi irradiée sur la terre. Un corps qui absorbe 100 % de l'énergie radiante qu'il reçoit est dit « corps noir parfait ». L'air absorbe peu d'énergie radiante.

La peau humaine est un « corps noir » presque parfait (97 %) pour les radiations infrarouges qu'il émet ou qu'il absorbe. La déperdition de chaleur par radiation correspond pour l'organisme à plus de la moitié de la chaleur perdue. Cette radiation est proportionnelle à la surface du corps, à son pouvoir émetteur et à sa différence de température entre le corps radiant et le corps irradié.

Le corps humain n'irradie que par 70 à 80 % de sa surface et, de plus, cela dépend de la posture et des vêtements. Le transport d'énergie thermique par radiation dépend aussi des objets irradiés et se trouve indépendant de la nature du milieu interposé (sauf pour la vapeur d'eau qui absorbe les infrarouges).

1. La chaleur spécifique de l'eau est prise pour unité : une calorie est nécessaire pour élever de 1° la température de 1 g d'eau.

L'évaporation implique la vaporisation de l'eau imbibant la peau et les muqueuses respiratoires. Les pertes de chaleur par ce moyen varieront donc dans des proportions considérables.

A une température de moins de 25° C de l'environnement, un individu au repos ne transpire pas et ses pertes par évaporation qui seront proportionnelles à son activité métabolique sont dues à la « perspiration insensible », vapeur d'eau formée au niveau de la peau et des muqueuses respiratoires. A partir de 28° C, l'évaporation augmente et au-dessus de 35° C toute la chaleur corporelle perdue l'est par évaporation.

Lorsque la sueur coule sans s'évaporer, elle n'a pas d'effet thermolytique. Il est évident que l'évaporation dépendra de la différence de pression partielle de vapeur d'eau entre la peau (Ps) et l'atmosphère ambiante (Pa) et la vitesse d'évaporation est proportionnelle à Ps-Pa. Elle dépend aussi de la vitesse de mouvement de l'air, de la surface cutanée capable d'évaporer.

Application des lois physiques aux différentes formes d'échanges de chaleur (Hardy).

Équation de conduction. — Cette forme de déperdition thermique peut prendre de l'importance en position couchée.

$$Hd = \frac{K.A\,(t_2 - t_1)}{d}$$

Dans cette équation Hd = déperdition par conduction, K = conductivité thermique de la paroi; A surface de la paroi conductrice; t_2 = température de la face chaude de la paroi; t_1 = température de la face froide; d = épaisseur de la paroi.

Cette équation ne s'applique aux échanges de chaleur entre organisme et milieu que pour une paroi à caractéristiques bien définies. Elle est utile pour la représentation des échanges de chaleur à travers les vêtements. Dans ce cas on décompose l'analyse physique en une première étape où la peau cède la chaleur au vêtement, une seconde étape où la chaleur traverse le vêtement, une troisième où elle s'échange avec le milieu ambiant.

Cette équation permet de simplifier à des fins pratiques la représentation des échanges thermiques entre organisme et milieu, ce que les équations suivantes ne permettent pas toujours.

Équation de convection (Winslow, Herrington et Gagge).

$$He = \left(3{,}62 + 18{,}64\sqrt{V}\right)(ts - ta)\,F_cS.$$

Dans cette équation : He = échange de chaleur par convection en Kcal/h. V = vitesse de déplacement de l'air en m/s. ts = température moyenne de la surface cutanée (°C). tA = température de l'air (°C). F_c = fraction de la surface du corps participant aux échanges par convection. S = surface géométrique du corps (m^2) calculée par la formule de Du Bois.

L'évaluation de t_s et f_c présente des difficultés sérieuses.

Équation de radiation. — $HR = K_R.e.f_R.S\,(T_S^4 - T_W^4)$. Dans cette équation :

HR = échanges de chaleur par radiations en Kcal/h.
K_R = constant de radiation = $4{,}83 \times 10^{-8}$ Kcal/m²/h/°K⁴.
e = émissivité des surfaces environnantes.
f_R = fraction de la surface du corps participant aux échanges par radiation.
S = surface géométrique du corps.
T_S = température absolue moyenne (°K) de la surface cutanée.
T_W = température absolue moyenne (°K) de rayonnement des surfaces environnantes.

Le calcul de HR par l'équation ci-dessus est problématique, la mesure des différentes grandeurs étant difficile.

Équation d'évaporation. — $H_E = H_{ER} + H_{ES}$. Dans cette équation :

H_E = échange total de chaleur par évaporation.
H_{ES} = échange par évaporation à la surface de la peau.
H_{ER} = échange par évaporation dans les voies respiratoires. Mais on mesure généralement H_E de façon globale suivant la formule : $H_E = K_E (P_S - P_A) f_E S$ où :
K_E = constante d'évaporation en Kcal/m_2/h/mm de différence de pression partielle de vapeur d'eau.
P_S = pression de vapeur saturante de l'eau à la température de la peau t_S.
P_A = pression de vapeur d'eau dans l'air (fixée par la pression de vapeur saturante de l'eau à la température de l'air et par degré hygrométrique de cet air).
f_E = fraction de la surface du corps participant à l'évaporation.
S = surface géométrique du corps (m^2) calculée par exemple par la formule de Du Bois.

On peut aussi calculer la déperdition par évaporation ventilatoire, séparément.

Balance thermique et calorimétrie répartitive. — Si nous considérons maintenant la production de chaleur et sa perte par un organisme, nous pourrons d'abord évaluer la participation des différents facteurs précédents dans la déperdition thermique, ce que Winslow, Herrington et Gagge ont appelé « partitional calorimetry ». En faisant varier la température de l'air et celle des parois d'une chambre expérimentale indépendamment l'une de l'autre, ces auteurs purent étudier séparément la part jouée par la convection et celle en rapport avec la radiation.

On exprime l'intensité des échanges thermiques entre le corps et l'environnement en Kilocalories par mètre carré de surface corporelle et par heure (Cal/m^2/h) comme pour le métabolisme basal.

On peut connaître la production globale de chaleur en mesurant la consommation d'O_2.

En exprimant dans les mêmes unités la perte de chaleur par convection (C), par radiation (R) et évaporation (E) nous pouvons écrire que la balance thermique maintenant une température centrale constante est :

$$M = C + R + E.$$

Dans cette formule, R et C sont positifs quand les pertes par radiation et convection refroidissent le corps et négatifs quand elles le réchauffent. E est toujours positive. M est la production thermique, la thermogénèse.

Si l'équilibre thermique n'est pas obtenu et si la température centrale s'élève ou s'abaisse, l'équation précédente doit être complétée par l'introduction d'un terme exprimant le déficit ou le gain de chaleur. Ce terme est appelé « réserve » (storage) quel que soit son signe, ce dernier étant positif quand l'organisme est refroidi. On le représente par la lettre S.

$$M + S = C + R + E$$

E peut être mesuré par la pesée et la perte de poids.
S peut être évalué par les variations de la température centrale et la chaleur spécifique moyenne du corps (0,83). On peut ainsi tirer C + R.

Par la suite, il est possible de déterminer directement R par des observations radiométriques et en déduire C, ou utiliser les équations précédentes pour évaluer R et C. Dans les conditions d'ambiance extérieure ces évaluations sont compliquées par le vent, le soleil, etc....

Mais en définitive la principale régulation de la perte thermique se fait par radiation, conduction et évaporation au niveau de la peau. Les pertes de chaleur par réchauffement des aliments, de l'air inspiré, par le départ du CO_2 par les poumons, sont relativement faibles.

b) *Facteurs physiologiques.*

Les facteurs précédents sont modifiés par des facteurs purement physiologiques. Ceux-ci sont le résultat de réactions adaptatives, changement de vascularisation de la peau, facilité de la sudation, variations de la répartition hydrique dans les tissus.

A chaque niveau de thermogénèse correspond un ensemble de conditions de l'environnement qui est le plus proche de l'équilibre physiologique permettant une régulation thermique précise et facile. En dehors de ces conditions, les moyens de régulation thermique entrent en jeu. Au-delà de certaines limites, ces moyens eux-mêmes deviennent inefficaces et le corps se refroidit ou se réchauffe.

Ainsi, un sujet légèrement vêtu, au repos, dont le métabolisme est de 40 à 50 Cal/m²/h environ, maintiendra facilement sa température centrale dans une ambiance à 27° C dont l'air est calme. Si la température de l'air s'élève, par vaso-dilatation il perdra plus de chaleur, si elle baisse par vaso-constriction il en retiendra plus. La zone où cette régulation vaso-motrice est possible se situe entre 25 et 29° C. Au-dessus de 29° c'est la transpiration qui augmente la déperdition calorique. Elle devient inutilisable au-dessus de 35° C. Suivant l'humidité de l'air, le refroidissement par évaporation se réalisera plus ou moins bien.

Puisque l'importance de la perte calorique dépend de la différence de température entre la surface du corps et l'environnement, et puisque d'autre part la température de la peau dépend de la conductibilité thermique des tissus superficiels, il s'ensuit que l'augmentation de cette conductance due à un détournement du flot sanguin vers la surface augmente la perte thermique et vice versa.

On a pu montrer que dans un environnement à 34° C, plus de 12 % du débit cardiaque sont dirigés vers la peau.

Rôle du système nerveux dans la thermo-régulation. — Ces variations dans la vascularisation cutanée sont sous le contrôle du système nerveux par l'intermédiaire des nerfs vaso-constricteurs et dilatateurs. En ambiance froide ou lorsque la production thermique est faible, la peau est en vaso-constriction et la perte de chaleur réduite. Les variations les plus étendues se font au niveau des extrémités. A ce niveau, le risque de lésions tissulaires est grand et il est prévenu par un réflexe d'axone qui ouvre les anastomoses artério-veineuses. De cette façon, la peau est vascularisée et son refroidissement retardé. C'est ainsi qu'après avoir tenu de la neige, la peau des mains devient rouge, chaude et hyperalgique. Ces anastomoses sont contrôlées, sans doute centralement, par la constriction ou la dilatation des artérioles (voir p. 209).

Quand la température de l'environnement est très élevée, la vasoconstriction peut aussi réapparaître, et c'est encore utile, puisque celle-ci diminue alors la prise de chaleur par le corps. Mais dans ces cas c'est surtout l'évaporation de la transpiration qui permet le refroidissement.

Puisque l'évaporation de un gramme d'eau absorbe 0,58 Cal., l'évaporation de 120 g de sueur abaisse la température d'un homme de 70 kg de 1° C. Mais, alors qu'un homme peut survivre 15 minutes à 120° C dans une atmosphère sèche, il peut mourir dans une atmosphère de 32° C saturée de vapeur d'eau. La vasodilatation cutanée qui accompagne la sudation apporte la chaleur à la surface et fournit l'eau nécessaire à la formation de la sueur.

Il existe aussi un déplacement des compartiments hydriques : l'eau quitte les cellules pour passer dans le milieu extracellulaire comme le montre la diminution de la concentration protéique du plasma. Ce mouvement hydrique permet d'éviter le collapsus que pourrait provoquer le détournement brusque de la masse sanguine vers les plans cutanés. Inversement, le froid conduit à un passage de l'eau du plasma vers les tissus. Secondairement l'inverse se produit aboutissant à la formation d'œdèmes.

Les formations nerveuses impliquées. — L'ablation totale et bilatérale des *chaînes ganglionnaires sympathiques* diminue considérablement les moyens de thermorégulation de l'animal placé en atmosphère chaude ou froide.

La commande nerveuse centrale est surtout *supra spinale*. Du moins la moelle cervicale a-t-elle besoin de demeurer intacte du fait de la présence à son niveau de centres inférieurs de la thermorégulation.

Si l'*écorce cérébrale* paraît avoir peu d'importance dans la régulation thermique chez l'animal, elle paraît avoir un rôle beaucoup plus important chez l'homme.

Mais les centres essentiels sont *hypothalamiques*. La destruction de cette région ou la section transversale en arrière d'elle paraît transformer l'homéotherme en poïkylotherme, car il faut le maintenir entre 30° et 35° C pour lui permettre de survivre alors sans se refroidir spontanément. Nous avons déjà vu (p. 449) que l'hypothalamus antérieur dirige les réactions qui empêchent les élévations thermiques, alors que l'hypothalamus postérieur commande celles qui permettent d'éviter ou de corriger les déperditions thermiques.

Il semble bien que les centres thermorégulateurs soient mis en jeu par la température du sang qui les irrigue, mais il est probable aussi qu'ils sont affectés par des processus réflexes comme ceux qui naissent au niveau de la peau par application de froid ou de chaud.

Le frisson est un phénomène réflexe d'origine également centrale, dû à une chute de la température du sang circulant, de 0,5 à 0,7° C. Mais la réfrigération de la peau est un stimulus réflexe encore plus puissant dans le déclenchement du frisson. Les voies efférentes du réflexe ne sont pas pyramidales, mais siègent dans la colonne antérolatérale de la moelle, sans doute dans les faisceaux tecto- et rubrospinaux. Le frisson exige évidemment l'intégrité des nerfs afférents aux muscles et du fonctionnement de la plaque motrice (inhibée par les curares) ainsi que l'intégrité de la fonction cérébelleuse.

Si le frisson augmente la thermogénèse, il augmente aussi la déperdition thermique par convection.

Enfin, connaissant la position privilégiée de la *substance réticulaire* du tronc cérébral, en dérivation sur les grandes voies afférentes, son rôle régulateur sur la sécrétion adrénalinique, il est bien certain que le stimulus froid l'excitera, et qu'elle participera à la régulation chimique et vasomotrice de la thermorégulation, en étroite corrélation avec les centres hypothalamiques.

D'ou l'action poïkylothermisante de certaines substances qui la dépriment. (phénothiazines). (H. Laborit).

c) *Effet des vêtements.*

Ils protègent aussi bien contre les ambiances chaudes que froides, et cela proportionnellement à leur basse conductibilité thermique. L'air qu'ils contiennent joue un rôle essentiel d'isolant, et les matières solides ou non perméables étant de mauvais isolants, doivent être évitées à moins qu'elles soient désirées pour certaines propriétés (protectrice contre l'eau par exemple).

Mais quand la transpiration commence, les températures cutanées et les conductances sont plus élevées pour les sujets couverts que pour les sujets nus. L'évaporation de la sueur se fait principalement à la surface de la peau et sera freinée par les vêtements.

— Effets du vêtement sur les échanges thermiques par radiation. — La transmission directe est réduite. La transmission réfléchie dépend de la longueur d'onde. Les grandes longueurs d'onde seront moins bien réfléchies que l'infrarouge de courte longueur d'onde. Le vêtement absorbe une partie du rayonnement.

— Effets du vêtement sur les échanges caloriques par conduction-convection. — Ils dépendent de la texture et de l'épaisseur du vêtement.

— Effets sur les échanges par évaporation-convection. — Ils gênent l'évaporation suivant leur texture.

Ainsi, en ambiance chaude le vêtement est bénéfique dans la mesure où il protège le corps contre les radiations et aide à la perte par convection, mais nuisible dans la mesure où il entrave l'évaporation de la sueur et par son poids ajoute une charge thermique supplémentaire.

— Unité « Clo ». — Correspond par définition aux vêtements qui permettent à un sujet normal au repos de séjourner assis avec le maximum de bien-être dans une ambiance à 21° C, d'hygrométrie inférieure ou égale à 50 % et dans un courant d'air de 10 cm/s. On admet qu'en augmentant d'une unité Clo la valeur protectrice des vêtements on peut abaisser la température de 8,8° C.

d) *Quelques définitions concernant les conditions atmosphériques.*

Les propriétés physiologiques d'un environnement donné dépendent essentiellement du refroidissement ou du réchauffement qu'il provoque sur la peau. Elles varient donc suivant la température, l'humidité et le mouvement de l'air.

Température vraie ou température au thermomètre sec (T. S.). — C'est la température au sens physique du terme; lue sur un thermomètre normal.

Température au thermomètre humide (T. H.). — C'est la température d'un thermomètre dont le réservoir est recouvert d'une gaze maintenue humide. Cette température est d'autant plus basse, pour une température donnée de l'air, que cet air est plus sec. L'abaissement thermique est dû à la perte de chaleur exigée pour la vaporisation de l'eau. Or, celle-ci augmente avec la sécheresse de l'air alors qu'elle est nulle pour un air saturé d'humidité. Cependant, il faut aussi que l'air au contact de la gaze humide se renouvelle à une vitesse suffisante : (2 m/s).

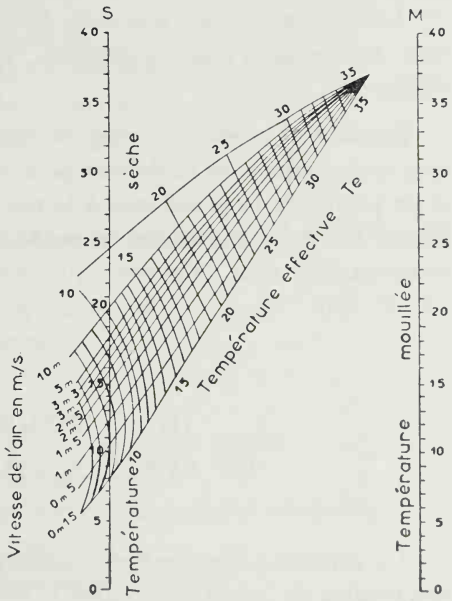


FIG. 136. — *Abaque pour calculer la Température effective.*

Relier par une droite les températures Ts et Th sur S et M. Son intersection avec la courbe des vitesses donne la température effective.

Exemple : Ts = 30°; Th = 22°; V = 0,50 m, TE = 25 °C (d'après HOOGHTON, PEAGUE et MILLER. *J. Amer. Soc. Heat. Vent. Engrs.*, 1926, *32*, 315-473).

Degré hygrométrique (H). — C'est le rapport entre la quantité de vapeur d'eau contenue dans un volume gazeux donné et la quantité que ce volume contiendrait à saturation. On multiplie la fraction par 100 et l'on obtient un nombre allant de 0 (air parfaitement sec) à 100 (air saturé de vapeur d'eau).

Ainsi, le même degré hygrométrique correspond, pour des températures différentes, à des quantités différentes de vapeur d'eau. Un air voit son degré hygrométrique baisser lorsque la température s'élève, puisque la quantité de vapeur d'eau ne change pas, alors que celle qui correspond à la saturation s'élève avec la température.

Température rayonnante ou radiante (T. R.). — C'est celle d'un corps absorbant un rayonnement thermique. Elle peut être différente de celle de l'air, comme le montre le procédé de chauffage en plein vent par rayons infrarouges, ou par le rayonnement solaire en montagne.

Température effective (T. E.). — C'est une mauvaise traduction du terme anglais qui signifie plutôt température efficace. C'est la température que nous évaluons physiologiquement. Or, c'est par la déperdition calorique de

notre corps que nous apprécions la température de l'ambiance. Cette déperdition calorique est fonction de la température vraie, mais pour une température donnée, fonction de la sécheresse de l'air qui favorise l'évaporation pulmonaire et cutanée.

Ainsi, la température du thermomètre humide est plus proche de la température physiologique ressentie par l'organisme. On a recherché expérimentalement les correspondances entre des températures vraies différentes et des états hygrométriques variables procurant une sensation de confort semblable. C'est cela, la « température effective ». C'est, par convention, la température du thermomètre sec (ou humide) dans une enceinte à 100 % d'hygrométrie où la même sensation thermique est ressentie que dans l'enceinte considérée.

La vitesse de l'air qui doit demeurer constante dans le cas précédent est une troisième variable possible, que certaines abaques permettent d'intégrer (fig. 136).

Température effective corrigée ou résultante. — Cette température effective telle que nous venons de la définir ne correspond à ce que l'organisme perçoit que si les parois de la pièce sont à la même température que l'air qu'elle contient. Sinon on doit introduire la *température rayonnante* dans l'appréciation de la température dite effective qui devient la température effective corrigée (T. E. C.).

III. — ZONES DE CONFORT ET LIMITES THERMIQUES MAXIMA

La sensation de confort thermique est subjective et pour l'établissement des limites de zones de confort il est nécessaire de recourir à la méthode statistique. On trace une courbe donnant le pourcentage de personnes satisfaites en fonction de la température. On obtient une courbe en cloche évidemment, dont le maximum est aussi précis que les limites en sont imprécises. Encore ces résultats ne sont-ils valables que pour certaines populations, en certaines saisons.

Pour le Français moyen, la température effective optima est de 20°. Elle ne doit pas tomber au-dessous de 17° et s'élever à plus de 24°, mais évidemment, suivant l'activité du sujet et sa thermogénèse, ses vêtements.

Températures maxima tolérables. — **Si le séjour est prolongé.** — Il faut se trouver à l'intérieur de la zone de régulation thermique et maintenir l'homéothermie sans sudation exagérée.

On admet qu'après deux à trois semaines d'acclimatement l'organisme peut tolérer :

— *Au travail*, dévêtu : 33°9 (Hygrométrie 50 %) ou 27° C de T. E.

— *Au repos*, dévêtu : 38° (Hygrométrie 50 %) ou 33° C de T. E.

— *Au repos*, dévêtu avec un courant d'air de 0,5 m/s : 42° (Hygrométrie 50 %) ou 35° de T. E.

Mais pour obtenir un vrai repos récupérateur il faut dormir au-dessous du seuil de sudation (T. E. 25° C).

Si le séjour est discontinu. — La température effective maxima tolérable varie en sens inverse du temps de séjour.

Pour une durée maxima de 24 heures on considère que la limite est de 30° à 31° C (T. E.) pour des sujets vêtus et 32° à 33° C (T. E.) pour des sujets en short et torse nu (sudation : 3 l en 4 h.)

Pendant une heure on peut tolérer 37 à 38° de T. E. en activité réduite, torse nu.

Pendant 30 minutes : 40 à 41° de T. E. (activité réduite ou nulle).

En résumé (en températures effectives) :
Zone de confort : 17° à 24° C pour le sujet nu.
Température de confort optimum : 20 à 22° C pour le sujet habillé.
Température maxima de confort (seuil de sudation) :
a) Repos sans vêtement : 29° C.
b) Travail modéré, peu vêtu : 26° C.

Acclimatement. — Les réponses physiologiques immédiates à l'exposition à la chaleur sont :
— l'augmentation de la ventilation pulmonaire,
— élévation consécutive du pH sanguin,
— excrétion d'urine alcaline,
— sudation abondante,
— accroissement de la vitesse de circulation et du pouls,
— dilatation artériolo-capillaire cutanée,
— chute tensionnelle, malgré l'augmentation du volume sanguin,
— élévation de la température centrale,
— et dans les cas extrêmes, du métabolisme de base.

Après quelques jours, si l'acclimatement est possible :
— La sudation est plus facile mais la sueur est beaucoup plus diluée.
— L'urine devient plus concentrée et peut momentanément ne plus contenir de *chlorures.*

La température cutanée peut être élevée mais la température centrale reste normale. Cependant, l'exercice provoque son ascension rapide, surtout dans les climats humides.

IV. — APPENDICE

La thermorégulation est un des chapitres les plus intéressants de la physiologie d'ensemble de l'homéotherme, parce que sans doute elle est étroitement liée à l'évolution des espèces. On pourrait s'étonner que nous ne traitions pas pareillement l'adaptation au bruit ou à la lumière qui, sur le plan de la physiologie appliquée, présentent un intérêt social aussi grand. Mais si nous mettons

en jeu des réactions au bruit et à la lumière, ces réactions ne sont pas « protectrices », en dehors de la contraction pupillaire à l'éclairement. Sans doute parce que le bruit et la lumière n'ont pas été des facteurs aussi essentiels à l'évolution des espèces que ne l'ont été la soumission thermique (poïkylothermes), la soumission contrôlée (hibernants) et la réaction au froid.

Ce n'est pas le lieu de développer ici les concepts qui nous ont guidés, ni les moyens que nous avons utilisés, pour tenter de réaliser chez l'animal et chez l'homme un état de poïkylothermie artificielle. Bornons-nous à suggérer que, lorsque l'approvisionnement cellulaire en substrats (molécules d'H^2) ou en oxygène (accepteur d'ions H^+), lorsque les mécanismes métaboliques d'ionisation intracellulaires de l'H^2, lorsque la mobilisation des ions H^+ vers les émonctoires, ou lorsque le fonctionnement de ces émonctoires eux-mêmes sont gravement perturbés, il peut être souhaitable alors de réduire l'intensité des processus métaboliques, libérateurs d'ions H^+. Sachant l'action de la température sur l'agitation moléculaire, l'état d'excitation des molécules, et en conséquence sur la vitesse des réactions enzymatiques (voir pp. 26, 46, 81, 85, 89, 109, 110), il est facile de conclure qu'une telle réduction de l'intensité des processus métaboliques peut être provoquée par le froid.

On conçoit en effet qu'il ne s'agit pas tant dans ce cas, comme on le lit trop souvent, de diminuer la consommation tissulaire d'oxygène, ce que n'importe quel toxique cellulaire, depuis les anesthésiques puissants jusqu'aux cyanures, est capable de réaliser, que de *diminuer la production d'ions Hydrogène* par la cellule quand l'organisme est momentanément incapable, soit de réaliser cette ionisation en aérobiose, soit de mobiliser et d'évacuer hors de l'organisme les ions Hydrogène, résultats du métabolisme cellulaire.

L'étude que nous venons de faire de la thermorégulation nous permet ainsi de comprendre pourquoi l'inhibition du système adrénergique à la périphérie (sympatholytiques, ganglioplégiques) et au niveau des centres, substance réticulée et hypothalamus postérieur (phénothiazines, chlorpromazine) est indispensable à la réalisation d'une hypothermie non agressive chez l'homéotherme (hibernation artificielle). On peut, grâce à l'emploi de substances dont l'action s'exerce de façon assez spécifique sur certaines structures cellulaires et qui ne perturbent que fort peu les processus oxydatifs, éviter la réaction organique au froid et l'acidose.

Le fait cependant que l'emploi de telles techniques, même combinées à une dilution légère du milieu extracellulaire (hyponatrémie et hypochlorémie), à un approvisionnement large en substrats hydrocarbonés, à l'apport de sels de K autres que les chlorures, ne permette pas de conserver l'automatisme cardiaque et un fonctionnement cardio-vasculaire adapté au métabolisme, au-dessous de 18 ou 20 °C (alors que les hibernants survivent à des températures au-dessous de 10 °C et peuvent spontanément se réchauffer), montre qu'un phénomène métabolique essentiel nous échappe encore.

Le fait que nous ayons obtenu, sur l'oreillette isolée du lapin, le maintien de l'automatisme au-dessous de 10 °C, en ajoutant au liquide de survie certains acides gras (butyrates) ou certaines structures susceptibles de fournir des radicaux libres (amino-ethylisothiouronium, quinhydrone) indique peut-être qu'il s'agit d'une diminution des oxydations au profit des phosphorylations à

partir d'un matériel énergétique inhabituel. La voie oxydative directe, nous paraît aussi avoir un rôle important à jouer. Inversement, la thyroxine, dont le rôle est incontestable dans la réaction au froid, est un agent découplant.

Ainsi, est-ce vraisemblablement grâce à un équipement ou à un capital enzymatique particulier, que les espèces hibernantes présentent le comportement au froid qui les caractérise. S'il n'a peut-être pas été profitable sur le plan de l'évolution, leur interdisant pendant de longs mois toute autonomie motrice par rapport à l'environnement, il pourrait l'être par contre épisodiquement pour l'homme, chaque fois qu'une perturbation grave du cheminement organique de l'hydrogène survient.

Si nous pouvons un jour connaître et reproduire artificiellement dans ses détails métaboliques un tel comportement, il constituera sans doute la thérapeutique d'urgence essentielle en *physiopathologie*.

Car si tout au long de cet ouvrage nous avons montré que la physiologie n'était en fait que l'étude du transit de la molécule d'Hydrogène au sein d'un organisme vivant, l'état pathologique à notre avis est essentiellement la conséquence d'une perturbation, cellulaire ou systémique, de son cheminement.

Tandis que bien des faits portent à croire que le monde inanimé s'est organisé à partir de l'Hydrogène, ce n'est certes pas forcer les faits que d'affirmer que le monde vivant lui-même n'est qu'une variation (au sens symphonique du terme) autour du même élément. Variation rendue possible par l'état d'excitation des molécules intracellulaires, l'énorme transistor que représente en définitive un organisme vivant devenant capable de diffuser, de transformer et d'utiliser l'énergie qu'il reçoit sans cesse de son environnement.

Bibliographie.

Soskin S. et Levine R. — 1952. *Carbohydrate metabolism.* U. of Chicago Press, 2e éd.

Jouany J. M. et Weber B. — 1959. Rapport au *Congrès français d'Anesthésiologie. Anesthésie et Analgésie*, t. 16, 2, 257-331.

Cahn Th. — 1956. *La régulation des processus métaboliques dans l'organisme*, P. U. P., Paris.

Greenberg D. M. — 1954. *Chemical patways of metabolism*, Academic Press.

Mc Elroy W. D. et Glass H. B. — 1955. *Symposium on amino acid metabolism*, John Hopkins Press.

H. A. Krebs. — 1959. Aspects biochimiques de l'accumulation des corps cétoniques. *Bulletins de la Société de Chimie biologique 41.* 12. 1573-1591.

Amino acides, peptides, protides. — 1958-1959.

Cahier n° 1. Vigneron M. Extraction, Synthèse, Caractères.

— n° 2. Jacquot R. et Vigneron M. Physiologie du besoin quantitatif et qualitatif d'azote.

— n° 3. Tremolières J. Utilisation métabolique des amino-acides chez l'homme.

Coward K. H. — 1938. Biological standardization of the vitamines — Wood — *Annual Reviews of Biochemistry*, 1957-1958. Annual Reviews. Inc.

Richard H., Follis jr. — 1958. *Deficiency disease*, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.

George H., Whipple. — 1956. *The dynamic equilibrium of body proteins*, Charles C. Thomas, Springfield Illinois.

Cold Injury. — 1952-1955. Transactions of the second and fourth conferences. The Josiah Macy, jr. Foundation, New York, N. Y.

METZ B. — 1959. Données récentes sur la régulation thermique. Rapport au 27e *Congrès des Physiologistes de langue française*. In *Journal de Physiologie* (Paris), **51**, 263-318.

BADRE P. et GUILLERM R. — 1958. Aspects physiologiques et physico-chimiques du séjour prolongé dans les ambiances artificielles. *Revue de Médecine Navale*, T. XIII, nos 1 et 2, p. 42-74.

GIAJA J. — 1938. *Homéothermie et thermorégulation*. Actualités Scientif. et industr., 1 vol., Paris, Hermann éd.

HARDY. — 1937. Physical laws of heat los from the body. Proc. *Nat. Acad. Sci.*, **23**, 631.

LABORIT H. — 1956. Hypothermie — *in Ergebnisse der medizinischen grundlagen-forschung*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

LABORIT H. et HUGUENARD P. — 1956. Obtention des conditions biologiques nécessaires au maintien de l'optimum fonctionnel de l'Homéotherme aux basses températures. XXe Congrès international de physiologie. Bruxelles. Résumés des communications, p. 557.

METZ B. et LAMBERT G. — 1957. *Les effets du climat des zones arides sur l'homme au travail*. P. R. O. H. U. Z. A., édit.

RANSON S. W. — 1940. Regulation of body temperature. The hypothalamus. *Res. Publ. Assoc. Res. New. Mental Dis.*, **20**, 342.

WINSLOW C. E. A., HERRINGTON L. P. et GAGGE A. P. — 1926. Partitional calorimetry. *Amer. J. Physiol.*, 116, pp. 669-684.

INDEX ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES

A

Abdominale (sensibilité), 429.
Absorption intestinale, 156.
— digestive, 327.
Accommodation, 459.
Acétazolamide, 215, 309.
Acétique (acide), 105, 360.
Acétylcholine, 136, 147, 219, 241, 421, 452.
Acide, 18.
— aminés, 35, 182, 318, 353, 360, 364, 378, 520.
— faible, 18, 177.
— fort, 18, 20, 177.
— organiques, 35.
— gras, 52, 149, 525, 529, 531.
— nucléiques, 62, 92, 523.
Acidité ionique, 18.
Acidose, 183, 532.
A. C. T. H., 383, 389, 402, 503.
Actine, 142, 144, 150, 209.
Action (potentiel d'), voir spike.
Activation (Énergie d'), 26.
Addition latente, 123.
A. D. N., 86, 92, 523.
Adrénaline, 71, 147, 241, 243, 364, 382, 385, 423, 452, 458, 513.
Adrénergique, 241.
Adrénochrome, 71.
Aérobiose, 105, 107, 109, 136, 144, 179, 506, 567.
After-discharge, 414, 417.
Aires (cérébrales), 439.
— sensorielles, 440.
— motrices, 441.
Albumine, 165, 182.
Alcalose, 183, 184.
Alcools, 34, 53.
Aldéhydes, 35, 50, 54.
Aldostérone, 68, 189, 311, 389, 391.
Améboïsme, 162, 206.
Amides, 37.
Amidon, 51.
Amines, 35.
Amino-alcools, 54,
Amino-oxydases, 387.
Ammonium, 176, 177, 196.
Ammoniaque, 182, 196, 317, 354, 521.
Ampholytes, 20, 179.
Amylase, 324.
Anabolisme, 84, 534.
Anaérobies (processus), 10, 144, 505.
Anémie, 201, 543.
Anesthésique, 99, 423.
Anhydrase carbonique, 173, 174, 196, 201, 215, 308.
Anions, 17, 115.
Anisotrope, 95.
Anoxie, 287.
Antidromique (excitation), 412.
— (vasodilatation), 240.
Anti-parallèles, 12.
Antitoxique (fonction), 359, 365.
Anurie, 182.
Aphasies, 497.
Apoenzymes, 46.
Apparié, 12, 13.
Appendices, 86, 112, 124, 137, 149, 167, 185, 193, 245, 291, 312, 346, 361, 400, 422, 493, 525, 534, 565.
Arc (voir réflexe).
Arginine, 355, 356, 366, 521.
A. R. N., 92, 93, 523.
Artères, 234, 249.
Artérioles, 206.
Artériolo-capillaire (système), 158, 205.
Artérioveineuses (anastomoses), 209.
Ascorbique (acide : voir Vitamine C).

Aspartique (acide), 107, 115, 355, 356, 507, 519, 521.
Atome, 9.
Atome, 9.
— libre, 14.
A. T. P., 85, 93, 104, 112, 115, 143, 144, 147, 209, 214, 313, 330, 378, 422, 503, 505, 523.
Atropine, 241, 453.
Audition, 467.
Automatisme, 146, 490.
— cardiaque, 146, 210, 214.
— ventilatoire, 285.
Autonome (système) (voir système végétatif).
Autotropes, 84.
Axes (électriques du cœur), 221.
Axolemne, 130.
Axone, 130.
— (réflexe d'), 240.
Azote (cycle de), 83.
— total, 366, 546.
— marqué, 517.

B

Baro-récepteurs, 232, 244, 254, 257, 287.
Base, 18, 174, 179.
Bâtonnets, 463.
Benzoïque, 360, 365.
Bilan azoté, 195.
— énergétique, 545.
— hydrique, 187.
— matériel, 545.
Bile, 325.
— régulation, 343.
Biliaires pigments, 161, 350.
— acides, 226, 350, 363.
— fonction, 350.
Bilirubine, 161, 363.
Biliverdine, 161.
Biuret (réaction du), 59.
Bohr (atome de), 10.
— effet, 170.
Bulbe, 430, 449.

C

Calcium, 98, 118, 127, 151, 197, 208, 375.
Calorie, 12.
Calorimétrie directe, 545.
— indirecte, 546.
— répartitive, 559.
Capacités (pulmonaires), 273.
Capillaire, 206, 280, 282.
Carbaminés (composés), 161, 173, 179.
Carboanhydrase (voir anhydrase carbonique).
Cardiaque (fibre), 147.
— physiologie, 209.
— révolution, 215.
— fibrillation, 212.
— innervation, 228.
— tonus, 214.
— pressions intra-, 216.
— débit et travail, 222.
— sensibilité, 428.
Carnot (principe de), 23, 80.
Case, 12.
Catabolisme, 84, 116, 534.
Catalyse, 26, 43.
Cation, 16, 318.
Cave (veine), 248.
Célibataire (électron), 12, 14.
Cellule, 83, 89, 153, 175.
Cellulose, 51.
Centres, 408.
— auditifs, 469.
— cardio-régulateurs, 231.
— olfactifs, 473.
— de la parole, 496.
— vaso-moteurs, 215, 238, 239.
— ventilatoires, 283.
— vestibulaires, 480.
— visuels, 465.
Cérébrale (circulation), 246.
Cérébrosides, 54.
Cerveau, 430, 455.
Cervelet, 431, 455.
Cétoglutarique (ac.), 106, 137, 507, 519, 541.
Cétoniques (corps), 319, 532.
Chaleur, 12, 40, 143, 563.
Chimie biologique, 38.
— organique, 31.
Chimique combinaison, 13.
— fonctions, 34.
Chlore, 115, 172, 185, 196, 318.
Chlorophylle, 161.
Choc, 357, 361, 387.
Cholécystokinine, 324.
Cholestérol, 53, 351, 358, 363, 365, 532.
Cholestérolestérase, 324.
Cholinestérase, 136, 422.
Chondriome, 90.
Chromatine, 90.
Chromosomes, 90.

Chronaxie, 122.
Ciliaire (muscle), 448, 459.
Cinétique (théorie), 23.
Circulation sanguine, 204, 372.
— locale, 245.
— de la matière dans l'organisme, 498.
Citrique (acide), 105.
Cycle de : (voir : Krebs).
Clearance, 314.
Clo (unité, 562.
CO_2, 82, 83, 104, 128, 147, 167, 170, 174, 180, 215, 222, 244, 267, 286, 288, 307, 458, 547.
— pCO_2, 181, 183, 185.
Coagulation, 166, 359.
Cobalt, 163, 201.
Cœlome, 90.
Cœnzymes, 46.
Cœnzyme A, 105, 149, 199, 532, 451.
Cœnzyme Q, 111, 553.
Cœur, 209.
— poumons (préparation), 224.
Colloïdes, 23, 118.
Combinaison (chimique), 13.
Commande (énergie de), 7.
Compliance, 271.
Concentrations, 17, 27, 310, 315.
Conduction (nerveuse), 130, 433.
Cônes, 463.
Congélation (point de), 28.
Conjugaison, 360, 363, 365.
Constance (effecteur à), 5, 175, 180, 185.
Constante de dissociation, 16, 17, 19, 45.
— diélectrique, 16, 19.
Contraction, 138, 142, 147, 211, 216, 235.
— idiomusculaire, 139.
— isotonique, isométrique, 139, 140.
Contracture, 143.
Convergence, 415.
Coprostérol, 53.
Cordes vocales, 494.
Coronaires, 213, 227, 260.
Corps simples, 9.
Corpuscules (carotidiens et aortiques), 232.
Cortex cérébral, 432, 437, 450.
Cortico-surrénale, 378, 388, 503.
Cortisone, cortisol, 68, 312, 389.
Couche, 11.
— optique, 436.
Couleur, 464.
Couplage (entre phosphorylations et oxydations), 110.
Créatine et créatinine, 317, 523.
Crétinisme, 372.
Cristallin, 459.
Cuivre, 163, 200, 201.
Cutanées (voir sensations).
Cybernétique, 3, 112, 151, 180, 189, 253, 291, 312, 347, 386.
Cylindraxe, 130.
Cyon (voir nerf de).
Cystéine, 522.
Cytochromes, 46, 47, 85, 108, 149, 162, 199, 362.
Cytoplasme, 90.

D

Débit (cardiaque), 222.
— circulatoire rénal, 315.
Décarboxylations, 105, 112, 137, 180.
Décérébré, décérébration, 486.
Dégénérescence (Wallerienne), 131.
Déglutition, 33.
Dénaturation, 59, 118.
Dentrites, 130.
Dépolarisation, 102, 126, 127, 137, 145, 150, 212, 421.
Dérivations (voir électrocardiogramme).
Déshydrogénases, 46, 65, 108.
Désoxycorticostérone, 68, 389.
Détecteur, 7.
Diabète, 378, 379.
Dialyse, 27.
Diapédèse, 163, 206.
Diaphragme, 270, 286.
Diastole, 146, 216.
Dicrote (onde), 262.
Diélectrique (constante), 16.
Diffusion (phénomènes de), 26.
— alvéolaire, 279.
Digestion, 320.
— régulation, 339.
Diholosides, 51.
Diméthylaminoéthanol, 422.
Diphasique, 133, 134.
Dipôles, 14, 15.
Dissociation, 16, 45.
— électrolytique, 16, 184.
Donnan (équilibre de), 28, 115, 207.
Douleur, 427.
— projetée, 429, 451.
— viscérale, 451.
D. P. N., 65, 107, 397.

E

Eau, 15, 82, 83, 96, 157, 184, 186, 304, 372, 388, 449.
— dissociation, 18, 184.
— structurée, 16.
Échanges cellulaires, 119.
— membranaires, 96, 116, 119, 214.
— globulo-plasmatiques, 172.
— gazeux pulmonaires, 283, 546.
Effecteur, 3.
Effet, 3.
Efficacité, 5.
Élasticité, 235, 271.
Électrocardiogramme, 218, 220.
Électro-encéphalogramme, 475.
Électrogénèse, 131, 221, 419.
Électrolytes, 186, 188, 191, 306, 311, 372, 388, 449.
Électron, 9, 12, 13, 46, 85, 104, 108, 111, 117, 174.
Électrophorèse, 165.
Électrotonus, 124.
— (an), 124, 414.
Émonctoires, 156, 175.
Endocrines (voir Hormones).
Endothermique, 40.
Énergie, 7, 12, 79, 100.
— d'échange, 13.
— cinétique, 80.
— potentielle, 80, 85, 107.
Eosinophiles, 162, 394.
Entérocrinine, 324.
Entropie, 6, 81.
Enzyme, 39, 42, 63, 109, 139.
— d'oxydo-réduction, 45, 65, 139.
Équilibres (chimiques), 41.
— acide-base, 174, 182, 186, 307, 339.
— hydro-minéral, 186.
— neuro-endocrinien, 368.
Équivalent, 28.
Ergostérol, 53.
Ergotamine, 241, 452.
Erythrocytes (voir globules rouges).
Escalier (Phénomène de l'), 211.
Esérine, 136.
Estérase, 64, 136.
Esters, 37.
Estomac, 185, 321, 334.
— régulation, 336.
Ethers, 37.
Excitabilité, 119, 126, 139.
— nerveuse, 132.
— musculaire, 139.
— cardiaque, 211.
Excitation, 10, 26, 115, 116.
Excité (atomes, molécules), 10, 15, 110.
Exécution (Énergie d'), 7.
Exercice (musculaire), 290.
Exothermique, 40.
Expiration, 272.
Exploration ventilatoire, 293.
— rénale, 314.
— digestive, 345.
— hépatique, 363.
Extérieur (milieu), 154.
Extracellulaire (milieu) (ou milieu intérieur), 157, 174, 176, 184, 186, 194.
Extrapyramidal (système), 444.

F

Facilitation, 413, 457.
Facteur, 3.
— intrinsèque, extrinsèque, 163.
Faim, 337.
Fatigue, 137, 143, 418.
Fer, 109, 161, 99, 359, 361.
Ferritine, 199, 361.
Fibres cardiaques, 147.
— nerveuses, 135.
— artérielles, 236.
Fibrillation, 212.
Fibrine, 164.
Fibrinogène, 164, 166.
Fick (principe de), 222.
Filtration glomérulaire, 302.
Finalité, 7.
Flavoprotéines, 66.
Floculation, 59.
Fluor, 202.
Foie, 348, 556.
— voir aussi : hépatique.
— et glucides : 352, 508.
— et protides : 353.
— et lipides : 357, 530.
— et sang : 358.
Fonction antitoxique, 359.
Folliculine, 396.
Formation réticulaire, 384, 385, 446, 450, 454, 493, 515.

Fréquence cardiaque, 230, 225, 259.
— respiratoire, 275.
Fumarique (acide), 115.

G

Galactose (tolérance au), 364.
Gamma aminobutyrique (acide), 106, 113, 137, 418, 422.
Ganglions lymphatiques, 159.
— sympathiques, 411, 447.
Ganglionnaires (Fibres pré- et post-), 447, 453.
Gaz, diffusion, 25.
— mélanges, 24.
— solubilités, 24.
Globes oculaires, 466.
Globulaire (valeur), 162.
Globules blancs, 162, 359.
— rouges, 160, 171.
Globuline, 164.
Globulins, 163.
Glucagon, 70, 380, 511.
Glucides, 49, 105, 127, 143, 182, 226, 303, 352, 364, 372, 378, 499.
— absorption, 330.
Glucopyranose, glucofuranose, 50.
Glucoses phosphates, 107, 499, 505.
Glutamique (acide), 107, 115, 137, 356, 507, 519, 521.
Glutathion, 523.
Glycémie, 378, 381, 383.
— régulation de la, 499.
Glycine, 520.
Glycogène, 51, 352, 499, 510.
Glycuronique (acide), 360.
Goître, 373.
Golgi (appareil de), 90, 130.
Gonadostimulines, 401.
Goût, 474.
Graisses (voir lipides).

H

Halogénés (dérivés), 35, 52.
Hématie (voir globules rouges).
Hème, 161.
Hématine, 161.
Hématopoïèse, 163, 335, 358.
Hémisphères cérébraux, 437.
Hémoconies, 164.
Hémoglobine, 161, 170, 178, 199, 359.
— carboxy-, 161.
— met-, 161.
Hémolyse, 160.
Henderson-Hasselbach (équation d'), 20, 178, 183.
Henlé (anse de), 310.
Héparine, 167, 527.
Hépatectomie, 248, 361.
Hépatique, 156, 248, 349.
Hépatocrinine, 324.
Héring (voir nerf de).
Hétérochronisme, 418.
Hétérolyse, 14.
Hétérosides, 51.
Hétérotropes, 84.
Hexokinase, 330, 503.
Hippurique (acide), 360, 365.
His (faisceau de), 211.
Histidine, 178, 521.
Holosides, 49.
Homéotherme, 551.
Homolyse, 14.
Hormones, 39, 66, 146, 155, 185, 311, 318, 351, 366, 517, 523.
— stéroïdes, 66, 367.
— protidiques, 69, 367.
— sexuelles, 147, 390, 395, 517, 529.
— antidiurétique, 189, 305, 339.
— cortico-surrénales, 189, 191, 208, 388.
— de croissance, 198, 400, 523.
— lipidiques, 66, 367.
— hypophysaires, 389, 390.
— lipocaïque, 531.
Humorales (influences), 208.
Hydrates de carbone (voir Glucides).
Hydrogène, 8, 18, 22, 39, 104, 108, 117, 119, 127, 136, 154, 167, 174, 175, 189, 204, 215, 236, 256, 267, 306, 312, 534, 566.
Hydrocarbures, 31.
Hydrolyse, 103.
Hydronium (ion), 15.
Hydroélectrolytique (voir eau, électrolytes).
Hyperpolarisation (voir surpolarisation).
Hypertension, 319.
Hypoglycémiantes (substances), 379.
Hypophyse, 373, 378, 398, 450, 503, 512, 515, 517, 528.
Hypothalamus, 384, 432, 449, 561.
Hystérésis, 5, 413.

I

Impédance, 121.
Induction spinale.
— immédiate, 416.
— successive, 418.
Influx veineux, 225.
Influx nerveux, 130, 132, 136.
Information, 6.
Inhibition enzymatique, 48.
— cellulaire, 125.
— nerveuse, 414, 416, 418, 420, 442, 452, 457, 491.
Innervation cardiaque, 229, 233.
— ventilatoire, 288.
— rénale, 302.
Inspiration, 270.
Insulinase, 378, 503.
Insuline, 70, 127, 201, 377, 503, 509, 534.
Intensité, 120, 127, 141.
Intensité-durée (courbe d'excitabilité), 122, 150.
Intermédiaire (lobe), 404 (voir aussi hypophyse).
Intestinal, 322.
— fermentations, 326.
— flore, 326.
— mécanique, 336.
— régulation, 443.
Inuline, 314.
Iode, 70, 202, 369, 371, 374.
Ionisation, 12, 14, 39, 97, 182, 186, 318.
Ions, 10, 14, 24, 115, 127, 142, 144, 147, 191, 306 et milieu extracellulaire, 158, 160, 164, 186.
Iris, 459.
Irradiation, 418.
Irritabilité spécifique (loi de l'), 426.
Irritation, 129.
Isomérases, 108.
Isotherme (réaction), 40.
Isotrope, 95.

J

Joule, 12, 80.

K

K^+ (voir potassium).
Krebs (cycle), 106, 143, 182, 355, 507.
Küpfer (cellules de), 349, 359.

L

Labyrinthe, 429, 479.
Lactique (acide), 106, 136, 143, 144, 149, 215, 226, 352.
Lacunaires (espaces), 158.
Langage, 492, 493.
Langue, 333, 474, 496.
Le Chatelier (principe de), 5, 7, 41.
Leucine, 521.
Leucocytes (voir globules blancs).
Liaison covalente, 13.
— hétérovalence, 13.
— phosphorée, 85 (voir A. T. P. et Phosphore).
— rupture, 13.
Lipase, 322, 324.
Lipides, 52, 94, 111, 116, 149, 165, 182, 357, 364, 372.
— absorption, 330.
— synthèse, 378, 529, 534.
Lipocaïque, 71.
Liquide interstitiel, 157.
— céphalo-rachidien, 157, 202.
Lobes cérébraux, 440.
Loi d'action de masse, 17, 42, 168, 169, 178.
— des gaz, 23.
— des concentrations (osmose), 27.
— de la Chimie, 39.
— du cœur (Starling), 225.
— de Poiseuille, 251.
— de la progression antérograde, 410.
— de Bell et Magendie, 410.
— d'échanges de chaleur, 558.
Lymphe, 157.
— interstitielle, 158.
— vasculaire, 159.
Lysine, 521.

M

Magnésium, 44, 144, 161, 198, 356.
Magnétique, 12.
Maillard (coefficient), 356, 366.
Maladie d'Addison, 194.
Manganèse, 201.
Martino (substance de), 71, 513.
Masse sanguine, 252, 261.
Mastication, 333.
Matière, 12, 38, 79, 498.
Mécanique ventilatoire.
— extérieure, 268.
— intérieure, 270.

Mécanique digestive, 333.
Médiateurs chimiques, 241.
Médullo-surrénale, 71, 382.
Membrane, 94, 127.
— composition, 94.
— perméabilité, 96, 116, 119, 150.
— polarisation, 102, 117, 125.
— structure, 95.
— nucléaire, 92.
— potentiel de, 30, 125.
Message, 6.
Métabolisme, 84, 99, 104, 127, 136, 146, 147, 184, 256, 364, 460, 498.
— intermédiaire, 105.
— de base, 372, 373, 548, 554.
— cardiaque, 226.
— des glucides, 499.
— des protides, 516.
— des graisses, 525.
Métal, métalloïde, 13.
Métartériole, 206.
Méthionine, 522.
Méthylation, 531.
Microsome, 91.
Millon (réaction de), 59.
Minéral (métabolisme) (voir ions, électrolytes).
Mitochondrie, 91, 109, 139, 156, 371.
Mixique (notion de), 278.
Moelle, 430.
Molécules, 13, 22.
— polaires, 14.
— dimension, 97.
Moment électrique, 14, 15.
Monophasique, 133.
Monotherme (réaction), 40.
Mort, 83, 129.
— (espace), 276.
Mouvement, 415, 439.
— volontaire, 489.
Muscle, 140, 268, 453, 555.
Musculaire (cellule), 138.
— striée, 138.
— lisse, 147, 383.
— cardiaque, 147, 210, 218.
— artérielle, 236.
— (fuseaux), 429.
Mydriase, 447.
Myéline, 130.
Myohémoglobine, 161.
Myosine, 142, 144, 150, 209.
Myosis, 448, 460.
Myxœdème, 373.

N

Na (voir sodium).
Néphron (voir Rein).
Nerf, 130.
— de Cyon et de Hering, 231, 244.
— du cœur, 229.
— des vaisseaux, 236.
— crâniens, 448, 451.
Nersnt (formule de), 30, 116, 193.
Nerveuse (cellule), 129.
— système, 208, 372, 374.
Neurone, 130.
— moteurs, 412, 349.
Névrilemne, 130.
Nissl (corps de), 130.
Noradrénaline, 232, 382, 423.
Noyau, 90, 91.
— gris centraux, 342.
Nucléole, 90.
Nucléoprotéines, 61, 516, 523.

O

O^2, 14, 16, 104, 108, 167, 286.
Occlusion (Principe d'), 415.
Ocytocine, 406.
Odorat, 472,
Œil, 459.
Œstradiol, 67, 397.
Œstrone, 67, 397.
Oreille (moyenne, interne, etc...), 467.
Ornithine, 356, 521.
Os, 375.
Osazones, 51.
Oscillographe cathodique, 132.
Oses, osides, 49.
Osmoles, 28.
Osmorécepteurs, 189, 304.
Osmose, 27.
Oxalo-acétique (acide), 105, 507.
Oxydases, 66, 108.
Oxydatifs (Processus) (voir Respiratoires).
Oxydations, 110.
Oxydative (voie... directe), 107.
Oxydo-réduction (Potentiel), 21, 45, 104, 136, 139, 162, 242, 359.
Oxygène, 14, 226.
Ozone, 9.

P

Pancréas, 70, 323, 377.
— Régulation, 342.
Pancréatozymine, 324.
Para-aminobenzoïque (acide), 78.
Paramagnétique, 12.
Parathyroïdes, 197, 374.
Parole, 496.
Partage (coefficient de), 97.
Pauli (prrincipe de), 11.
Pentoses, 107, 330.
Pepsine, 322.
Peptidase, 324.
Peptides, 59, 61.
Perméabilité, 96, 180, 219.
— capillaire, 208.
pH, 18, 22, 128, 147, 169, 178, 180, 181, 183, 313.
Phagocytose, 163.
Phénol, 34.
Phénol-Sulfone-Phtaléine, 315.
Phénylalanine, 71, 382, 522.
Phéochromocytome, 383.
Phosphates, 179, 200, 318.
Phosphatés (composés), voir A. T. P.
Phospholipides, 54, 531.
Phosphore, 115, 197, 198, 375.
Phosphorylations, 110, 146, 313, 330, 332, 371, 511, 555.
Photon, 12.
Physique(Biologique), 8.
— états, 22.
pKa, 19, 20, 178.
Placenta, 401.
Plaque motrice, 478.
Plaquettes sanguines (voir Globulins).
Plasma, 164, 171, 201, 518, 527.
Plexus sympathique, 447.
Pneumogastrique, 219, 229, 259.
Pneumothorax, 273.
Poïkylotherme, 551.
Polarisation (voir aussi potentiel), 124.
Polyholosides, 51.
Pompe (à Na et à K), 117.
Porphyrines, 161, 199.
Porte (veine), 248, 349.
Posture, 479.
Potassium, 15, 84, 98, 115, 117, 118, 128, 145, 147, 193, 213, 218, 237, 242, 306, 309, 389, 422 454 504.
Potentiel (de membrane) 30, 116, 133, 139, 180, 186, 218, 241.
Potentiel (variation), 120, 131.
Potentiels tardifs, 134, 143.
Pouls, 262.
Poumons, 172, 175.
Pression (gaz), 24, 280.
— hydrostatique, 207.
— auriculaire, 217.
— intraventriculaire, 216.
— onkotique, 207.
— artérielle, 249.
— intrapleurale, 272.
Pressure, 322.
Progestérone, 67, 397.
Prolactine, 401.
Proline, 521.
Propriocepteurs, 425, 428, 433, 479, 482.
Protéines, 47, 54, 58, 95, 116, 118, 144, 364, 372.
— plasmatiques, 164.
— sériques, 165.
— absorption, 332.
Prothrombine, 166, 364.
Protubérance, 430, 449.
Psychique (fonction), 372.
Puissance (systolique), 224.
— cardiaque, 251, 260.
Pulmonaire (circulation), 245.
— sensibilité, 429.
Punctum remotum, 460.
— proximum, 460.
Purines, 62, 93, 524.
Pyramidal (système), 442.
Pyrimidines, 62, 93, 524.
pyruvique (acide), 106, 149, 227.

Q

Q^{10}, 25, 110.
Quantum, 10, 12.
Quick (épreuve de). 365.
Quinone, 111.
Quotient respiratoire, 547.

R

Racines antérieures, 410, 482.
— postérieures, 240.
Radicaux, 14.
— libres, 14, 16, 46, 47, 85, 111, 566.

Rameau communicant blanc, 446.
— — gris, 447.
Ranvier (nœuds de), 130, 131, 135.
Réabsorption (tubulaire), 303, 304, 306.
Réaction chimique, 40.
— enzymatique, 39, 42.
Récepteurs, 427.
Recrutement (phénomène de), 417, 457.
Réducteur (Pouvoir), 50.
Réduction, 21.
Réflexe (arc), 409, 415.
— conditionnel, 490.
— d'Héring-Breuer, 286.
— myotatique, 483, 485.
— de posture, 486.
Réfractaire (Période), 123, 133, 211, 212, 414.
Régulateur, 5, 254.
Régulation hydrominérale, 188, 307.
— pH, 190.
— cardiaque, 228.
— vasculaire, 257.
— glycémie, 499.
— thermique, 551.
— digestive, 336.
— ventilatoire, 283.
RH_2, 21.
Reins, 175, 181, 300, 515.
Relation (voir système de) intercentrale, 233.
Rénine, 243, 319.
Repolarisation, 119, 125, 134, 138, 143, 150, 212, 218.
Repos (Potentiel) (voir aussi Membrane), 102, 125, 218.
Représentation (cybernétique), 3, 113.
Réserve alcaline, 181, 183.
Résistance capillaire, 208.
Résistance vasculaire périphérique, 225, 251.
Résistance ventilatoire, 270.
Respiration, Respiratoires (Processus), 100, 110, 125, 150, 267.
Retard d'efficacité, 5.
Réticulée (voir formation).
Rétine, 461.
Rétroaction, 5.
Réversible, 40, 43.
RH_2, 21.
Rhéobase, 121.
Rhéotome, 121.
Rose Bengale (Test au), 366.
Rotatoire (pouvoir), 50.

S

Salive, 321, 339.
Salatoire (Théorie), 135.
Sang, 157, 159, 169, 282, 358, 363, 366, 372.
Sarcoplasme, 138.
Schwann (gaine de), 131.
Sécrétion tubulaire, 305.
Sédimentation (vitesse de), 162.
Sels, 18, 37.
Semiquinone, 111.
Sensations (Physiologie), 425.
— cutanées, 427.
— profondes (proprioceptive), 428, 479.
— voies, 433.
Sérine, 164, 521.
Sérotonine, 71, 423, 523.
Sérum, 164.
Servo-mécanisme, 6, 214, 254.
Seuil, 120, 135.
— (substances à), 303.
— différentiels, 426.
Sinus carotidien, 231, 285, 452, 455.
Sodium, 15, 84, 98, 115, 117, 118, 128, 147, 181, 191, 214, 218, 237, 306, 389.
Soif, 338.
Solubilité, 24, 280.
Solvant, 14.
Solvatation, 15.
Sommation, 123, 141, 211, 413.
Sommeil, 492.
Soufre, 199.
Sphincters, 337, 383, 448.
— précapillaire, 207.
Spike, 133, 146, 212.
Spin, 11.
Spinal (animal, choc), 484, 485.
Spirographie, 294.
Splanchniques, 386, 447, 452.
Stérols, 53.
Stimulines (hypophysaires), 360, 371, 401.
Stimulus, 120, 141.
Striés (corps), 432, 436.
Substrats, 49, 103, 120, 156, 180, 320.
Succinique (acide), 115, 137.
Sulfates, 318.
Sulfurique (acide), 360.
Surdité (de transmission, de réception), 470.
Surpolarisation, 125, 414, 421.

Surrénales, 381, 528.
Sympathine, 452.
Sympathique, 230, 382, 446, 561.
Synapses, 130, 410, 419, 445.
Syndrome de Brown-Séquardt, 485.
Système cardio-vasculaire, 156, 204.
— endocrinien (voir hormones).
— nerveux, 408.
— nerveux central, 155, 430.
— nerveux de relation, 155, 427, 555.
— nerveux végétatif, 147, 155, 444, 445, 561.
— réticulaire (voir formation).
— thalamique diffus, 457.
Systole, 146, 216.
— puissance, 224.

T

Tact, 427.
Tampons (systèmes), 20, 166, 171, 175, 177, 179, 186.
Température, 26, 80, 81, 99, 100, 140, 170, 552, 563.
Template, 94.
Tendance (effectuer à), 5.
Testostérone, 67, 395, 517.
Tétanie, 375.
Tétanos, 141.
Thalamus, 432, 436, 455.
Thermiques (voir sensations).
Thermodynamique, 79.
Thermorégulation, 449.
Thiols, 34.
Thiouracil, Thiourée, 373.
Thréonine, 521.
Thrombine, 166.
Thromboplastine, 166.
Thyroïde, Thyroxine, 70, 368, 402.
Tissus, 171.
Tonus musculaire, 142, 146, 147, 482, 486,
— myocardique, 214.
— artériel, 235.
Tout ou rien (loi du), 124, 140, 211.
T. P. N., 65, 107, 111, 397, 529, 534.
Traceur, 158.
Transport actif, 100.
Transmission nerveuse, 411.
— nature, 418.
— chimique, 452.
— nerf-muscle, 478.
Travail (cardiaque), 222.
Tricarboxylique (cycle) (voir Krebs).
Triholosides, 51.
Trijumeau, 457.
Triplet, 15.
Tripsine, 324.
Tryptophane, 522.
Tube collecteur, 301, 310.
— contourné, 301, 310.
Tyrosine, 70, 370, 382, 522.

U

Urée, 315, 316, 317, 354, 366.
Urine, 300, 310, 316, 363.
Urique (acide), 318.
Urobiline, 161, 363.
Urobilinogène, 161, 363.

V

Valence, 13.
Valine, 521.
Valvules, 264.
Vander Waals (forces de), 23, 118.
Vaso-constricteurs, 238.
Vasodilatateurs, 239.
Vaso-moteurs (Nerfs), 237, 445.
Vasopressine, 243, 249, 405.
Végétatif (voir système).
Veines, 264.
Ventilation, 175, 181, 184, 246, 267.
— alvéolaire, 277.
— perfusion (Rapport), 281.
Ventricules, 216.
— (pression dans), 216.
Vésicule biliaire, 325.
Vêtements, 562.
Viscosité (sanguine), 251.
Vision, 459.
Vitamines, 39, 72, 318, 535.
— A, 72, 374, 535.
— B, 75, 374, 537.
— C, 79, 200, 374, 533, 537.
— D, 73, 197, 198, 374, 535.
— E, 73, 536.
— F, 75.
— K, 74, 364, 536.
— P, 79.
— PP, 78, 539.

Vitesse de réaction, 17, 25, 45.
— de circulation, 263.
— d'établissement, 121, 135.
Voie finale commune, 445 (voir aussi pyramidale et extra-pyramidale).
Voix, 494.
Volumes pulmonaires, 273.
Volumes courant, 276.
Volumo-récepteurs, 189, 312, 389.
Vomissement, 345.

Y

Yeux, 459, 487.

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE 1

CHAPITRE PREMIER. — *Principes généraux* 3

Notions générales et mode de représentation concernant les systèmes autorégulés (3); **Éléments de physique biologique** (8); *Les corps simples* (9); L'atome (9); *L'action du solvant* (14). Potentiels d'oxydo-réduction et le RH_2 (21); *Les molécules* (22); Les états physiques (22); La théorie cinétique (23); Les lois des gaz (23); Vitesse de réaction (25); Énergie d'activation (26); Phénomènes de diffusion (26); **Éléments de chimie organique** par J. GÉRARD (35); *Les hydrocarbures* (31); *Les grandes fonctions chimiques* (34); Les fonctions (34); Composés résultants d'une réaction entre fonctions (37); **Éléments de chimie biologique** par J.-M. JOUANY (38); LOIS GÉNÉRALES DE LA CHIMIE (38); Lois statiques (39); Lois dynamiques : les équilibres (41); LA RÉACTION ENZYMATIQUE (42); Nomenclature, nature et structure de l'enzyme (44); Mécanisme (44); Inhibition. Activation (48); Condition d'action (48); SUBSTRATS ENZYMATIQUES (49); *Les glucides* (49); Oses (49); Diholosides (51); Triholosides (51); Polyholosides (51); *Les lipides* (52); Composants des lipides (52); Propriétés (52); Classification (52)]; Classification (54); *Les Protides* (54); Acides aminés (55); [Propriétés (55); Classification (56)]; Protéines (58); [Structure (58); Propriétés (59); Classification (59)]; Nucléoprotéines (61); RÉACTIONS CHIMIQUES DE LA MATIÈRE VIVANTE ET CLASSIFICATION DES ENZYMES (63); *Enzymes exocellulaires* (63); Phénomènes digestifs (63); Phénomènes plasmatiques (64); *Enzymes endocellulaires* (64); HORMONES (66); *Hormones stéroïdes* (66); *Hormones protidiques* (69); VITAMINES (72); *Vitamines liposolubles* (72); *Vitamines hydrosolubles* (75); Vitamines du groupe B (75); Acide para-aminobenzoïque (78); Choline (78); Vitamine PP (nicotamide, antipellagreuse) (78); Vitamine P (anti-scorbutique) (79); Vitamine C (anti-scorbutique) (79); **Conversation de la matière et de l'énergie dans l'organisme** (79); Notions de thermodynamique (79); Loi de la conservation de la matière dans le monde vivant (82); Applications des principes de la thermodynamique à la matière vivante (83); Catabolisme et anabolisme (84); Rôle probable des radicaux libres (85); Appendice (86); **Bibliographie** (87).

CHAPITRE II. — *Physiologie cellulaire* 89

La structure de base de l'organisme. La cellule (89); **Structure physique et chimique du noyau** (91); **Structure physique et chimique de la membrane cellulaire** (94); *Composition* (94); *Structure* (95); *Échanges transmembranaires.* Perméabilité (96); Mouvements d'eau à travers la membrane (96); Mouvements des corps dissous à travers la membrane (97); Relation entre perméabilité et activité métabolique (99); Transport actif à travers la membrane (100); Polarisation de la membrane cellulaire (102); **Structure physique et chimique du protoplasme** (103); Phénomènes métaboliques cellulaires (103); Appendice (112); **Intégration dynamique des phénomènes cellulaires** (114); Modifications physico-chimiques cellulaires entraînées par l'excitation (115); Mécanisme de l'excitation (116); Essai de synthèse et processus de restauration (119); L'excitabilité en général (119);

Appendice (124); **quelques structures spécialisées** (129); La cellule nerveuse (129); Morphologie (130); Électrogénèse nerveuse (131); Propriétés physiologiques liées à la morphologie (135); Nature de l'influx nerveux (136); Appendice (137); La cellule musculaire, (138); *Le muscle strié* (138); Morphologie (138); Propriétés caractéristiques fondamentales (139); Biochimie de la contraction musculaire (143); Gradient cationique et contraction (145); *Le muscle lisse* (147); *La fibre cardiaque* (147); *Appendice* (149); **Bibliographie** (181).

Chapitre III. — ***De la cellule à l'organisme. Plan général*** 153

Chapitre IV. — ***Le milieu extra=cellulaire ou milieu intérieur*** 157

Le liquide des espaces lacunaires ou lymphe interstitielle (158); La lymphe vasculaire (159); Le sang (159); *Propriétés physiques* (159); *Quantité* (159); *Constitution* (160); Les éléments figurés (160) Globules rouges ou hématies ou érythrocytes (160); Globules blancs ou leucocytes (162); Globulins (163); Formation, destruction des éléments figurés (163)]; le plasma (164); *Coagulation du sang* (166); Transport des ions H^+ par le sang (167); *Transport de l'O_2 et du CO_2* (167); *Transport de l'oxygène et du CO_2 par le sang* (169); Transport de l'oxygène (169); Transport du gaz carbonique (170); Équilibre acide-base (174); Les émonctoires (175); Les systèmes tampons (177); *p*H, PCO_2; Réserve alcaline (181); Causes des variations de l'équilibre acide-base (182); Dissociation électrolytique de l'eau extra-cellulaire (184); Appendice (185); L'équilibre hydro-minéral (186); *Métabolisme hydrique* (186); *Métabolisme minéral* (191); Le sodium (191); Le potassium (193); Le chlore (196); Le calcium (197); Le phosphore (198); Le magnésium (198); Le soufre (199); Le fer (199); Le cuivre (201); Les autres minéraux (201); Le liquide céphalo-rachidien (202); **Bibliographie** (202).

Chapitre V. — ***La circulation sanguine*** 204

Mécanisme des échanges entre le sang et les espaces lacunaires. Le système artériolo-capillaire (205); Anatomie (205); Physiologie (206); Anastomoses artério-veineuses (209); **Physiologie du cœur** (209); *Propriétés du myocarde* (210); Automatisme (210); Conductibilité (210); Excitabilité (211); Tonus myocardique (214); Influence de la composition du milieu environnant sur le muscle cardiaque (214); *La révolution cardiaque* (215); La pression intracardiaque (216); L'électrocardiogramme (218); *Débit et travail du cœur* (222); *Facteur modifiant l'action cardiaque* (223); *Régulation nerveuse du cœur* (228); Les fibres centrifuges (229); Les centres cardio-régulateurs (231); Les nerfs centripètes (231); *Mise en jeu de l'innervation extracardiaque* (233); **La physiologie artérielle** (234); *Anatomie* (234); *L'élasticité artérielle* (235); *La contractilité artérielle* (235); *Physiologie de la fibre musculaire lisse des vaisseaux* (236); Contrôle nerveux du calibre vasculaire (237); Nerfs vaso-moteurs (237); Mécanisme de l'action vaso-motrice : les intermédiaires chimiques (241)]; Actions physico-chimiques directes (242); Action directe de substances chimiques libérées par voie réflexe (243); Mise en jeu du contrôle nerveux de la vaso-motricité (243); Appendice (245); *Les circulations locales* (245); Circulaton pulmonaire (245); Circulation cérébrale (246); Circulation hépatique (248); **La dynamique cardio-vasculaire** (249); Pression artérielle (249); *Étude expérimentale* (249); *Schématisation de la régulation de la pression artérielle* (253); Considérations générales (253); Facteurs de la pression artérielle (255); Résumé (261); Le pouls artériel (262); Vitesse de circulation dans les artères (263); **Physiologie veineuse** (264); **Bibliographie** (265).

Chapitre VI. — ***La ventilation*** 267

La mécanique ventilatoire (268); *Mécanique extérieure* (268); Mécanique squelettique (268); Mécanique musculaire (268); *Mécanique intérieure* (270); Les résistances (270); Pression négative intrapleurale (272); Répercussion

circulatoire des mouvements thoraciques (273); ÉTUDES STATIQUE ET DYNAMIQUE DE LA VENTILATION. LES VOLUMES PULMONAIRES (273); Les volumes pulmonaires (273); Capacité pulmonaire totale (275); Fréquence respiratoire (275); Volume courant (276); L'espace mort anatomique et physiologique (276); Volume respiratoire minute et ventilation alvéolaire (277); Hypo- et hyperventilation (278); Distribution alvéolaire non uniforme des gaz inspirés (278); La notion de « mixique » (278); LA DIFFUSION (279); LE RAPPORT VENTILATION-PERFUSION (281); RÉGULATION DE LA VENTILATION (283); Appendice (292); TECHNIQUES COURANTES D'EXPLORATION DE LA FONCTION VENTILATOIRE (292); **Bibliographie** (299).

CHAPITRE VII. — ***Physiologie du rein*** 300

ANATOMIE (300); FORMATION DE L'URINE (302); *Filtration glomérulaire* (302); *Action du tubule* (303); Réabsorption tubulaire (303); sécrétion tubulaire (305); RÔLE DU REIN DANS L'ÉQUILIBRE ACIDE-BASE (306); Réabsorption des électrolytes (306); Mécanisme régulateur de l'équilibre acido-basique (307); Contrôle endocrinien de la fonction rénale (311); Appendice (312); EXPLORATION FONCTIONNELLE RÉNALE (314); L'URINE (316); LE SYSTÈME RÉNAL HYPERTENSEUR (319); **Bibliographie** (319).

CHAPITRE VIII. — ***L'approvisionnement en substrats : la digestion*** 320

PHÉNOMÈNES CHIMIQUES (320) *Digestion salivaire* (321); *Digestion gastrique* (321); *Digestion intestinale* (322); Sécrétion pancréatique (323); Sécrétion intestinale (324); *La bile* (325); *Putréfaction et fermentation intestinales* (326); L'ABSORPTION DIGESTIVE (327); PHÉNOMÈNES MÉCANIQUES DE LA DIGESTION (333); Préhension des aliments (333); Mastication (333); Déglutition (333); Phénomènes mécaniques au niveau de l'estomac (335); Phénomènes mécaniques au niveau de l'intestin grêle (336); Phénomènes mécaniques au niveau du gros intestin (336); RÉGULATION DE LA DIGESTION (337); Régulation de l'approvisionnement alimentaire (337); Régulation des phénomènes chimiques de la digestion (339); Régulation des phénomènes mécaniques de la digestion (343); EXPLORATION FONCTIONNELLE DIGESTIVE (345); Appendice (346); **Bibliographie** (348).

CHAPITRE IX. — ***La physiologie hépatique*** 349

LA FONCTION BILIAIRE (350); FOIE ET NUTRITION (352); *Foie et glucides* (352); *Foie et protides* (353); Foie et acides aminés (353); Uréopoïèse et métabolisme de l'Ammoniac (354); *Foie et lipides* (357); FOIE ET SANG (358); *Foie et hématopoïèse* (358); *Foie et coagulation* (359); FONCTION ANTITOXIQUE (359); Appendice (361); EXPLORATION DE LA FONCTION HÉPATIQUE (363); *Fonction biliaire* (363); *Fonctions métaboliques* (364); *Fonction antitoxique* (365); *Métabolisme de l'urée* (366); *Fonction sanguine* (366); **Bibliographie** (366).

CHAPITRE X. — ***Les sécrétions endocrines*** 367

LA THYROÏDE (368); Chimie biologique (369); Fonctions de l'hormone thyroïdienne (371); Anomalies de la fonction thyroïdienne (372); Diagnostic de laboratoire (373); Régulation de la sécrétion thyroïdienne (373); LES PARATHYROÏDES (374); Fonctions (374); Anomalies de la fonction parathyroïdienne (376); Diagnostic de laboratoire (376); Régulation de la sécrétion parathyroïdienne (376); LE PANCRÉAS (377); *L'insuline* (377); *Glucagon* (380); *Mise en jeu de la sécrétion pancréatique interne* (381); LES SURRÉNALES (381); *La médullo-surrénale* (382); *La cortico-surrénale* (388); Fonctions (388); Chimie biologique (388); Physiologie (388); Synthèse biologique des hormones corticales (390); Métabolisme des corticostéroïdes (391); Anomalies de la fonction corticosurrénale (393); LES HORMONES SEXUELLES (395); *Hormones mâles* (395); *Hormones femelles* (398); La folliculine et les œstrogènes (396); La progestérone (397); LA GLANDE PITUITAIRE (L'HYPOPHYSE) (398); *L'hypophyse antérieure*

(399); Hormone du lobe antérieur (400); Prolactine (401); Stimulines hypophysaires (401); Hormones métaboliques (403); Anomalies de la fonction hypophysaire antérieure (404); *Le lobe moyen (ou intermédiaire)* (404); *Le lobe postérieur de l'hypophyse* (405); CORRÉLATIONS HYPOPHYSO-HORMONALES ET NEURO-HORMONALES (406); **Bibliographie** (407).

CHAPITRE XI. — ***Le système nerveux*** 408

L'arc réflexe (409); *Caractères de la transmission nerveuse au niveau des synapses* (411); Transmission dans les ganglions sympathiques (411); Transmission au niveau des neurones moteurs (412); *Caractères des actions réflexes* (415); *Nature de la transmission synaptique* (418); Nature chimique de la transmission synaptique (419); Rôle des agents pharmacologiques (420); *Substances biologiques intervenant sur la transmission synaptique centrale* (421); L'acétylcholine (421); L'adrénaline et la noradrénaline (423); La sérotonine (423); L'acide gamma-amino-butyrique (424); **Physiologie générale des sensations** (425); MÉCANISME (425); Classification des récepteurs (425); Loi de l'irritabilité spécifique (426); Relation entre le stimulus et la sensation (426); LES SENSATIONS CUTANÉES (427); SENSIBILITÉ PROFONDE, VISCÉRALE ET PROPRIOCEPTIVE (428); **Mise en place anatomique des principales formations du système nerveux central** (430); **Conduction et intégration des influx afférents** (433); Voies de la sensibilité proprioceptive (433); Voies de la sensibilité tactile (434); Voies de la sensibilité thermique et douloureuse (435); Le thalamus (couche optique) (436); **Les hémisphères cérébraux** (437); Structure (437); Localisations corticales fonctionnelles (439); **Le système cortico-spinal pyramidal et le système extra-pyramidal** (442); **Le système nerveux autonome** (443); *Système sympathique* (446); *Système parasympathique* (448); *Caractères de la transmission synoptique dans le système autonome* (449); *Centres coordinateurs des fonctions viscérales* (449); *Fibres afférentes du système autonome* (450); *Transmission chimique de l'influx nerveux* (452); **La formation réticulaire** (454); Topographie et connexions (452); Mise en jeu de l'activité réticulaire (457); Rapports avec le système nerveux autonome (458); Influences pharmacodynamiques (458); **Sources d'informations spécifiques** (458); LA VISION (459); Formation des images (459); Réception des images (461); Rapports entre stimulus et sensation (463); Phénomènes subjectifs (464); Voies et centres visuels (465); mouvements du globe oculaire (466); L'AUDITION (467); Anatomie (467); Sensation auditive (469); Mécanisme de l'audition (470); L'ODORAT (472); Anatomie (472); Mécanisme des perceptions (473); LE GOUT (474); **l'électro-encéphalographie** (475); **et Bibliographie** (477).

CHAPITRE XII. — ***Rapports entre l'individu et le milieu*** 478

Transmission de l'excitation du nerf au muscle (478); **Régulation de la posture** (479); *Le labyrinthe* (479); *Les propriocepteurs* (482); *Le tonus musculaire* (482); Mécanisme (482). [Réflexe myotatique (483); Animal décérébré. Rigidité de décérébration (486); Résumé concernant la régulation du tonus musculaire (486)]; Les *réflexes de posture* (486); Réflexes statiques (487); Réflexes statocinétiques (488); **Le mouvement volontaire** (489); **Les réflexes conditionnels** (490); **Le sommeil** (492); **La phonation et le langage** (493); LA VOIX HUMAINE (494); Fonctionnement anatomique du larynx (494); Production de la voix (495); Mécanisme nerveux de la parole (496); APHASIE (497); LA FONCTION D'EXPRESSION (497).

CHAPITRE XIII. — ***La circulation de la matière dans l'organisme et sa régulation : les métabolismes*** 498

Métabolisme des glucides. (499); RÉGULATION PHYSIOLOGIQUE DE LA GLYCÉMIE (499); *Facteurs négatifs* (501); Utilisation cellulaire du glucose (501); Mise en réserve du glucose par le foie (508); *Facteurs positifs* (510); Glycogénolyse (510); Le glucagon (511); L'adrénaline (512); Substance hyperglycémiante

de Martino (513); *Facteurs aléatoires* (514); *Corrélations neuro-endocriniennes* (514); **Métabolisme des protides** (516); *Synthèse protéique* (516); *Comportement d'ensemble des acides aminés* (518); Synthèse et interconversion (518); Le sort de l'ammoniaque (520); *Métabolisme de certains amino-acides en particulier* (520); *Métabolisme des acides nucléiques et de leurs dérivés* (523); **Métabolisme des graisses** (525); *La lipémie* (525); *Mobilisation et mise en réserve des graisses* (527); *Rôle du foie dans le métabolisme des graisses* (530); *Oxydation des graisses* (531); *Acidocétose* (532); *Métabolisme du cholestérol* (533); *Appendices* (534); **Les vitamines** (535); VITAMINES LIPOSOLUBLES (535); VITAMINES HYDROSOLUBLES (537); Vitamine C (537); Vitamines du complexe B (538); **Mesure des bilans matériel et énergétique** (544); *Calorimétrie directe* (545); *Calorimétrie indirecte* (546); Par la méthode des bilans (546); Par la méthode des échanges gazeux pulmonaires (546); *Métabolisme de base* (548); **Température corporelle et régulation thermique** (551); *Régulation chimique* (553); *Régulation physique* (556); Facteurs physiques (556); Facteurs physiologiques (560); Effets des vêtements (562); Quelques définitions concernant les conditions atmosphériques (568); *Zones de confort et limites thermiques maxima* (564); *Appendice* (565); **Bibliographie** (566).

Index alphabétique des matières 569

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
Libraires de l'Académie de Médecine
120, boulevard Saint-Germain, Paris VIe
Dépôt légal n° 3754, 1er trimestre 1961
MARCA REGISTRADA

Imprimé en France par Brodard-Taupin
Imprimeur-Relieur, Coulommiers-Paris 56034

7
DAY
BOOK

ET
MC IE
Nº
16-01

144524

144524